

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

311

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GRINBERG Rubin

Né le 14 Juillet 1906, à Bacau (Roumanie)

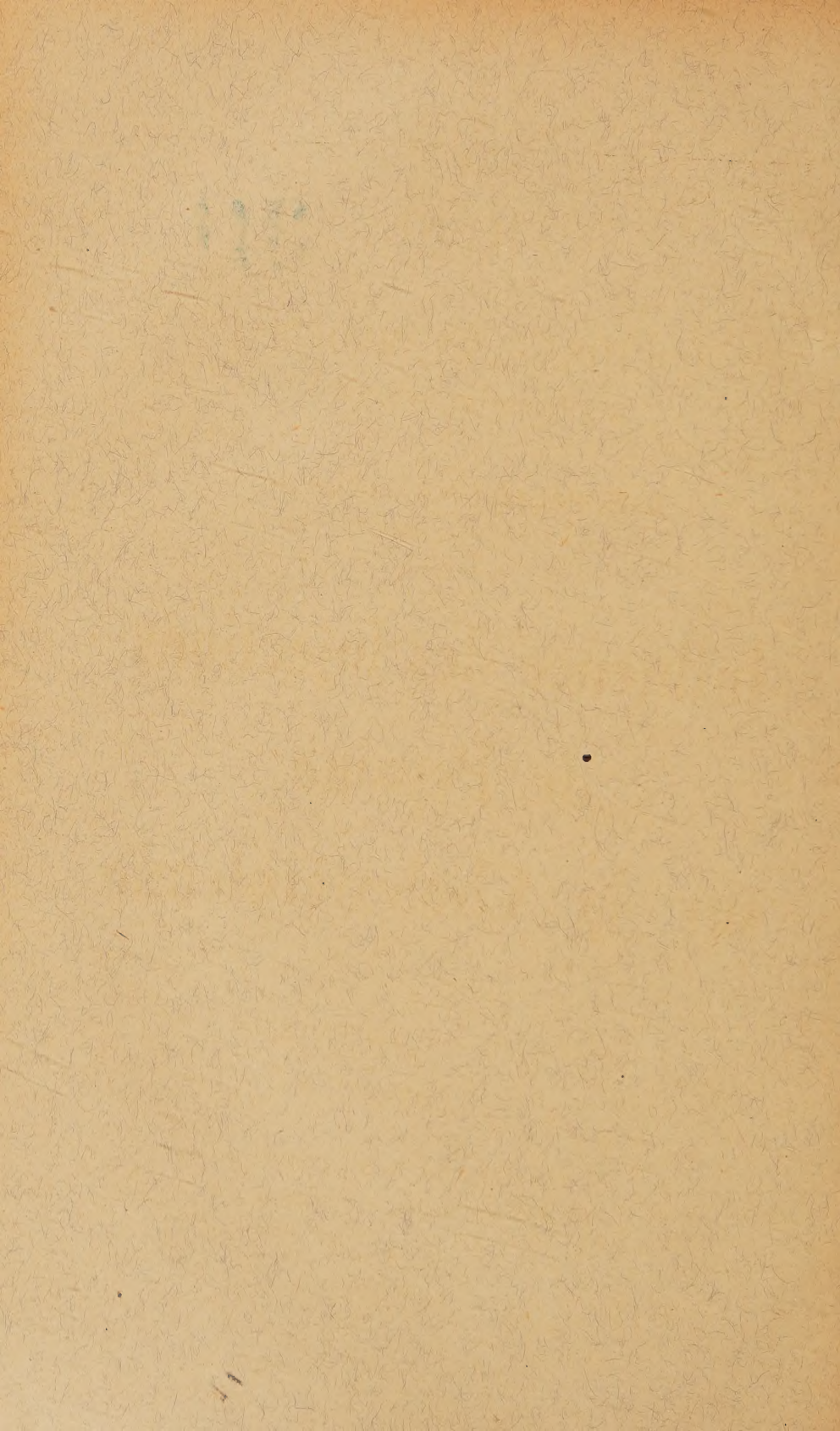
**Influence des Injections
de Pepsine
sur la Cholestérolémie**

Président : Monsieur Lœper, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17. — PARIS (V^e)

—
1934



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

GRINBERG Rubin

Né le 14 Juillet 1906, à Bacau (Roumanie)

Influence des Injections de Pepsine sur la Cholestérolémie

Président : Monsieur Lœper, Professeur

Librairie L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, 17. — PARIS (V^e)

1934

I. — PROFESSEURS

Le Doyen G. ROUSSY

	MM. ROUVIERE.
Anatomie	PROUST.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	BINET.
Physiologie	STROHL.
Physique médicale	DESGREZ.
Chimie médicale	DEBRÉ.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BAUDOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales . . .	CLERC.
Pathologie médicale	CHEVASSU.
Pathologie chirurgicale	ROUSSY.
Anatomie pathologique	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	LOEPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et médecine préventive	BALTHAZARD.
Médecine légale	L AIGNEL-LAVASTINE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale et comparée	MAURICE VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie . .	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
	J.-L. FAURE.
Clinique gynécologie	OMBRÉDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	RATHERY.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SERGENT.
Clinique propédeutique	LÉON BERNARD.
Clinique de la tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a- dulte	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUANINE.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCO.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pharmacologie	BUSQUET.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT-
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	GIROUD.
Histologie	DE GAUDART d'ALLAINES.
Oto-rhino-laryngologie	HALPHIEN.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LEVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie médicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique.....	SANNIÉ.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie chirurgicale.....	VALLERY-RADOT.
Ophthalmologie	(Pasteur).
	VELTER.
Obstétrique	VIGNES.
Obstétrique	VAUDESCAL.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	LEQUEUX.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Histologie	REITTERER
Physique	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	AUBERTIN.
Clinique médicale.....	BRULE.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique médicale.....	HARVIER.
	LIAN.
Clinique obstétricale.....	GUENIOT.
Clinique obstétricale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CADENAT.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	MOURE.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, professeur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDoux-LEBARD.
Puériculture	WEILL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Humble témoignage de mon
profond amour filial.

A MES SŒURS

A MES FRÈRES

A MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LOEPER

*Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris*

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Qu'il veuille bien recevoir
ici l'hommage de notre profonde
reconnaissance et de notre respec-
tueux dévouement.

A MON MAÎTRE

Monsieur M. DEBRAY

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui nous a suggéré le sujet
de ce travail. Témoignage de notre
gratitude pour les précieux con-
seils qu'il nous a prodigués et
pour son accueil toujours si cor-
dial et encourageant.

A MES MAITRES DES HOPITAUX

M. le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*).

M. le Professeur F. LEJARS (*in memoriam*).

M. le Professeur CADENAT.

M. le Docteur BENSAUDE.

M. le Docteur PISSAVY (*in memoriam*).

M. le Professeur LEREBoullet.

M. le Professeur OMBRÉDANNE.

M. le Docteur R. MONOD.

M. le Docteur L. DEVRAIGNE.

M. le Professeur GOUGEROT.

M. le Professeur G. GUILLAIN.

M. le Professeur LEMAITRE.

M. le Professeur H. CLAUDE.

M. le Professeur LEVY-VALENSI.

M. le Professeur LEGEU.

M. le Professeur TERRIEN.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

INTRODUCTION

L'hypercholestérimie accompagne de nombreux états pathologiques. En dehors des troubles propres à l'affection causale, certains accidents plus ou moins graves semblent pouvoir être rapportés directement à la teneur anormale du sang en cholestérol.

Dans l'espoir de faire diminuer ce taux élevé de cholestérol sanguin, différentes méthodes thérapeutiques ont été proposées. Toutes ces méthodes de traitement inspirées par la pathogénie de l'hypercholestérimie visent soit à réduire l'apport alimentaire, soit à corriger le métabolisme troublé de ce lipide.

Une nouvelle thérapeutique est née de l'observation faite par Debray et ses élèves, des modifications de l'équilibre protido-lépidique des ulcéreux traités par des injections de pepsine. Ces auteurs ont remarqué une baisse notable de la teneur du sang en cholestérol.

Appliquant ces données au traitement de l'hypercholestérimie ils ont, dans la grande majorité des cas, obtenu la même diminution du taux de la cholestérine sanguine.

Nous nous proposons d'étudier dans ce travail ce nouveau traitement de l'hypercholestérimie par les injections intra-musculaires de « pepsine ».

I. Propriétés de la Cholestérine

La cholestérine, cristal onctueux ayant $C^{27} H^{46} O$ comme formule chimique, est un alcool, que l'on classe d'habitude parmi les lipoïdes, graisses spontanément saponifiables. Elle est considérée comme lipoïde aphosphoré manquant d'azote ce qui la distingue des phosphatides et cérébrosines. En réalité la cholestérine doit rentrer dans le groupe des stérines.

Les stérines sont des alcools non saturés, à poids moléculaire élevé, se rapprochant des polyterpènes, cristallisant par évaporation de leurs solutions étherées et chloroformiques sous forme de longues aiguilles soyeuses, brillantes, ne contenant pas d'eau de cristallisation.

Elles se dissolvent facilement dans l'alcool fort bouillant et cristallisent par refroidissement de leurs solutions alcooliques sous forme de larges tablettes rhomboïdes, intriquées et superposées, présentant des arêtes brisées et des angles rentrants. Ces tablettes forment des amas d'un blanc brillant, et contiennent une molécule d'eau de cristallisation ($C^{27} H^{46} + H^2 O$).

Les stérines présentent la réaction de Windaus, c'est-à-dire elles donnent des produits insolubles avec la digitonine et s'opposent à l'action toxique de la saponine.

Ce groupe de stérines contient des nombreux alcools, mais la cholestérine est le seul qui se trouve dans

l'organisme humain! On trouve cet alcool dans tous les organes et humeurs de l'organisme.

La cholestérine est un corps blanc, inodore, cristallin, insoluble dans l'eau, dans les alcalis et acides minéraux étendus. Elle est soluble dans l'huile, l'alcool à 95°, le chloroforme à chaud, l'acétone, l'éther, le xylol et un peu dans les solutions aqueuses des sels biliaires. Les solutions aqueuses de savon dissolvent aussi une petite quantité de cholestérine.

La cholestérine fond à 145°-148° et bout à 360°. La solution chloroformique est levogyre. Son poids spécifique est de 1046. Elle cristallise comme toutes les stérines.

Sa fonction d'alcool lui permet de former des éthers avec les acides minéraux et organiques.

Une goutte de bile vue au microscope polarisant montre les éthers sous forme de gouttelettes brillantes birefringentes qui par addition de Nil blanc se colorent en rose pâle.

Produits d'oxydation de la cholestérine : La cholestérine oxydée autour de 300° par l'oxyde de cuivre se transforme en cétone : la cholesténone. Traitée par le permanganate de potasse elle donne un acide monobasique ($C^{26} H^{42} O^3$).

Par oxydation à l'aide de l'hypobromite de potasse la cholestérine donne un acide libasique non saturé ($C^{27} H^{44} O^4$) par ouverture de la chaîne cyclique qui entre dans la formule de la cholestérine.

Si sur l'acide monobasique ($C^{26} H^{42} O^3$) on fait agir l'hypobromite de potasse, il se transforme en acide tribasique ($C^{26} H^{12} O^6$).

Ce dernier acide se transforme sous l'action de l'acide nitrique en $C^{17} H^{26} (COOH)^4$ acide qui montre l'existence dans la molécule de la cholestérine d'un reste iso-amylque.

La cholestérine subit une certaine oxydation dans les tissus et on trouve dans l'organisme de l'oxycholestérine.

Les oxycholestérines font défaut dans le foie et la bile.

La cholestérine est caractérisée par les réactions suivantes :

La réaction de Liebermann avec sa fluorescence verte caractéristique quand on ajoute à la solution chloroformique de cholestérine deux gouttes d'anhydride acétique pure et une goutte d'acide sulfurique concentré.

La réaction de Salkowski : La solution chloroformique de cholestérine se colore en rouge sang puis peu à peu en rouge violet par addition d'acide sulfurique concentré, qui prend ensuite une couleur rouge sombre avec une fluorescence verte.

La réaction microchimique : Si on fait agir sur des cristaux de cholestérine un mélange de cinq parties d'acide sulfurique concentré et une partie d'eau ; les cristaux se colorent des bords vers le centre, d'abord en rouge carmin puis en violet.

Les oxycholestérines se caractérisent par la réaction de Lifschutz : Quelques milligrammes d'oxycholestérine dissoute dans de l'acide acétique cristallisable addition-

nées de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, donnent une coloration rouge, jaune, puis verte, puis brune jaunâtre, après dix à quinze heures.

L'examen spectroscopique permet également de caractériser les oxycholestérines : on observe une raie unique dans le rouge entre C et D, accompagnée parfois d'une bande entre D et E ; ou tout simplement une raie dans le bleu ou dans le vert.

Au point de vue chimique à côté de la cholestérine il faut citer deux autres corps existants dans l'organisme et qui ont avec elle des propriétés communes.

Ces deux corps sont : l'acide oléique qui oxydée par le permanganate de potasse donne la même réaction que la cholestérine et l'acide cholalique qui comme la cholestérine donne l'acide cholestérique de Redtenbacher, quand il est traité par l'acide nitrique.

L'acide cholestérique est considéré par Latschinoff comme un isomère camphorique, d'où le nom de cholécamphorique au lieu de cholestérique qu'il a proposé. L'acide cholalique, l'essence de térébenthine et le camphre présentent comme la cholestérine la réaction de Schiff.

La cholestérine, dont nous avons vu les propriétés physiques et chimiques semble jouer dans notre organisme un rôle d'extrême importance. Elle intervient dans tous les processus de défense de l'organisme contre l'infection et l'intoxication. Elle a des propriétés antihémolytiques certaines et prend part à de nombreux troubles pathologiques.

II. Répartition de la Cholestérine dans l'Organisme

A L'ETAT NORMAL DANS LE SANG A L'ETAT NORMAL ET PATHOLOGIQUE DANS DIFFÉRENTES RÉGIONS

Nous avons vu qu'on trouve la cholestérine dans tous les organes et toutes les humeurs de l'organisme.

Dans le sang la cholestérine se trouve normalement au taux de 1 gr. 50 à 1 gr. 80 par litre. D'après Hepner et Hürth la cholestérine se trouve combinée dans le sérum avec l'acide oléique et palmitique. Mais Widal, Weill et Laudat ont montré que $\frac{1}{4}$ ou $\frac{1}{5}^e$ de la cholestérine au moins, est à l'état libre et cette proportion peut augmenter dans l'ictère par rétention. Dans les globules rouges la cholestérine est entièrement à l'état libre.

A l'état normal le taux de la cholestérine est sensiblement le même dans le sérum, le plasma, le sang total et les hématies.

Richard E. Shope a montré que le plasma obtenu à partir du sang rendu incoagulable par le citrate de soude ou l'oxalate de potasse, contient moins de cholestérol sous forme d'ester que le sérum ou que le plasma obtenu à partir du sang traité par l'héparine.

A l'état pathologique le taux de la cholestérine globulaire varie très peu et reste indépendant des variations cholestériniques, si importantes qu'elles soient, du sérum.

L'urine contient normalement des traces de cholestérine qui n'augmentent pas, dans les états pathologiques. Pourtant H. Labbé et Mlle Golgofsky ont vu augmenter la cholestérine cerinaire de très peu au cours de la bacillulose. Lemoine et Gérard ont publié dans la *Tribune Médicale* de 1912, que les urines normales contiennent des traces de cholestérine, que les urines des tuberculeux à la dernière période en contiennent dix fois plus, mais la proportion en reste quand même très minime (0 gr. 12 pour 100 litres d'urine). D'après ces auteurs l'élimination de la cholestérine chez les tuberculeux se fait par les crachats et les urines.

La bile vésiculaire a une teneur variable en cholestérine indépendante du taux sanguin. La bile circulante montre une teneur plus constante en cholestérine, mais aussi indépendante du taux de cholestérol sanguin. Les sels biliaires sont indispensables pour que la cholestérine soit soluble. Chiray et Marcotte ont étudié les biles A. B. C. après injection de sulfate de Mg, par tubage ducodéal. La bile A, hépatique, obtenue par tubage duodéal, sans injection préalable de sulfate de Mg. montre un taux de 0,50 gr. %, la bile B, vésiculaire obtenue après injection de sulfate de Mg contient 1 gr. 50 % (2 gr. pour Labbé). On voit donc que la bile vésiculaire est plus concentrée que celle des grandes voies biliaires. Ceci est dû à ce que la bile, dans la vésicule biliaire, perd son eau qui est résorbée. La concentration de la bile vésiculaire

est donc environ trois fois plus forte que celle des grandes voies biliaires (Aschoff).

Ce pouvoir de concentration de la bile par la vésicule biliaire est augmenté dans certaines affections hépatiques. Dans la bile de stase la cholestérine se trouve en plus forte proportion ; dans la lithéase biliaire c'est le contraire que l'on observe. Le taux de cholestérol dans la lithéase biliaire n'est pas aussi élevé par rapport au cholestérol sanguin.

Les *fèces* contiennent la cholestérine sous forme de coprostérine qui peut d'après Dorée et Gardner être résorbée par l'intestin.

La cholestérine fécale est fonction de la quantité de cholestérine alimentaire ingérée et du pouvoir d'absorption en cholestérine de l'intestin.

Elle est en rapport direct avec la première et en rapport inverse avec la seconde.

On trouve de la cholestérine dans les *exsudats* et *transsudats*.

Dans le liquide d'œdème la cholestérine est inférieure à celle du sérum sanguin (environ 0 gr. 10 par litre).

Dans le liquide céphalo-rachidien on trouve 0,08 à 0,015 gr. par litre. Ce taux n'est pas influencé par les augmentations qui peuvent survenir dans le taux de la cholestérine sanguine, sauf dans les hémorragies méningées, où il y a augmentation de ce taux.

Celui-ci n'est pas influencé par les affections du système nerveux. Dans le tabès, myélite syphilitique on trouve un taux de 0,014 à 0,015.

Dans les *pleurésies purulentes* la cholestérine est plus augmentée que dans le sérum sanguin. Cette augmentation est due aux leucocytes qui contiennent une proportion élevée de cholestérine, en rapport avec la désintégration locale.

Dans les *pleurésies tuberculeuses*, à évolution torpide, lente, à étendue limitée, à teinte hémorragique (chocolat) on trouve la cholestérine à un taux très élevé de 4 à 30 gr. %.

Il y a des pleurésies à cholestérol qui peuvent s'ouvrir dans les bronches.

Dépôts pathologiques de cholestérol. — La cholestérine peut se fixer sur les lieux de décharge ou de moindre résistance.

Sur l'appareil vasculaire les dépôts sont considérés comme des précipitations ou des néoformations. On voit cette fixation dans la rétinite à patte blanche des albuminuriques, des diabétiques, des brightiques. Elle se voit également dans l'athérome aortique et dans l'artérite des diabétiques et des brightiques.

Au niveau de l'œil les dépôts de cholestérol donnent naissance aux différents troubles que nous allons décrire brièvement.

Le *gérontoxone* est un cercle blanchâtre que l'on voit se former autour de la cornée vers 40 ou 50 ans..

Le *synchisis* est un trouble visuel dû à des paillettes de cholestérine dans le corps vitré.

Dans la *cataracte* le dépôt de cholestérine est dix fois plus considérable que dans le cristallin normal (Briant).

La *rétinile* à exudats blanchâtres et hémorragiques serait d'après Chauffard également due à une fixation locale de cholestérine.

Enfin le *xanthôme* est un dépôt formant une masse blanche à la partie interne de la paupière. Cette masse est plus ou moins élevée, chagrinée d'aspect, couleur beurre frais. On y trouve le cholestérol presque à l'état pur (12 gr. 85 % d'après Guy Laroche, 36 % d'après Chauffard).

Chez les hypercholestérolémiques ont été trouvés des *dépôts sous-cutanés* (à la face dorsale du bras) où l'examen chimique y décèle du cholestérol et des éthers de cholestérol. Il existe aussi des véritables tumeurs à cholestérine appelées les *choléastéatomes*.

Le *tophus goutteux* siégeant de préférence sur le bord de l'oreille, au niveau de l'olecrâne, contient de l'urate de soude, du cholestérol et de l'acide oxalique. D'après Loeper et Debray l'arthritisme serait une maladie précipitante et floculante. Ils considèrent le tophus goutteux comme une diathèse cholestérino-précipitante.

Dans le *rhumatisme articulaire aigu*, on peut trouver du cholestérol dans les régions périarticulaires.

Au niveau des poumons la cholestérine pourrait également se fixer. D'après P. Cantonnet les dépôts de cholestérine pulmonaire aboutissent à la fibrose, à la sclérose, à l'épine irritative, qui excitera les terminaisons du système neuro-végétatif, conduisant à la crise d'asthme. Un choc anaphylactique même minime suffira à déclencher cette crise.

Cette hypothèse est expliquée par les faits suivants : La tuberculose aiguë comporte une diminution de la cholestérine fixée dans le poumon malade ; tandis que la tuberculose fibreuse montre que la cholestérine locale est augmentée, cette augmentation se voyant surtout dans les nodules calcifiés.

Chez les tuberculeux guéris le processus de fibrose aboutit souvent à la formation d'une épine irritative, d'où il en résulte que ces malades présentent souvent des crises d'asthme qu'on ne voit pas au cours de la tuberculose ulcro-caséuse.

D'autre part on voit souvent l'asthme survenir après l'accouchement car la cholestérine à un taux très élevé dans le sang de la mère, n'est plus utilisée par le fœtus.

III. Métabolisme de la Cholestérine

Depuis la découverte de la cholestérine par Conradi en 1775, plusieurs opinions ont été émises pour expliquer l'origine de ce lipide.

La théorie sur l'origine nerveuse a eu le plus de suffrages. Carpentier, considérait la cholestérine comme un produit de désintégration nerveuse.

Lehman et Mialhe ont soutenu que la cholestérine provenait des graisses. Pour Mialhe elle provenait aussi et surtout des protéines.

Pour Dalton la cholestérine est d'origine nerveuse. Prise par le sang elle est éliminée par le foie.

Flint croyait que la cholestérine est dûe à la désassimilation du cerveau et des nerfs. Déversée dans l'intestin grêle par la bile elle est excrétée sous forme de stercorine par le rectum. Il appuie ses hypothèses sur la différence en teneur de cholestérine de la carotide qui en a moins et de la jugulaire. Mais les travaux de Grigaut l'ont montrée en égale quantité.

Pour Besançon et Labbé la cholestérine du sérum provient de la destruction des leucocytes.

Tous les auteurs sont d'accord actuellement sur la dualité de l'origine de la cholestérine organique : une origine exogène, alimentaire et une deuxième endogène, viscérale.

L'origine alimentaire n'a qu'une action partielle sur la cholestérinémie sanguine, car celle-ci dépend en majeure partie de la sécrétion cholestérinique des glandes endocrines, mais le besoin de l'organisme en cholestérine alimentaire a été bien mis en évidence expérimentalement par M. M. Baldwin.

Il a montré les troubles produits chez les rats blancs à la suite d'un régime carencé en cholestérine. Les rats de la troisième génération, restant au régime sans cholestérine sont faibles et petits, leur poids ne dépasse pas 26 à 30 gr. Tous leurs organes sont petits et présentent des altérations. Celles-ci portent surtout sur les surrénales (zone réticulaire) et les testicules.

D'autre part, la cholestérine alimentaire prend aussi part à la formation de la cholestérine sanguine, car elle passe de l'intestin dans le sang et « d'une manière générale la cholestérinémie est d'autant plus accusée chez une espèce animale que son régime alimentaire moyen comporte une plus grande quantité de cholestérine ou graisses ».

Widal, Weill et Laudat ont remarqué que la teneur en cholestérine monte dans le sang humain (2 gr. %) si le régime est trop riche en graisse et cholestérine. Les aliments les plus riches en cholestérine sont d'après Fies-senger : la cervelle 25 %, le jaune d'œuf 24 %, le beurre 4 %, les viscères 3 %, le lait ne contient que 0,26 %.

Entre l'hypercholestérinémie exogène et endogène il faudrait peut-être ranger les hypercholestérinémies d'origine intestinales. Les travaux de Desgeorges ont montré que la collibacillose est nettement hypercholestériné-

misante. Sur 64 collibacillaires ne présentant aucune affection hypercholestérinémisante (néphrite, goutte, diabète) le taux de la cholestérine sanguine se présentait comme suit :

Dans 13 % des cas le taux n'a pas été augmenté, dans 17 % on a observé une légère augmentation autour de 2 gr., dans 44 % la cholestérine passe de 2 gr. à 2 gr. 50 et dans 26 % des cas enfin, le taux a été supérieur à 2 gr. 50.

Mais souvent dans les états pathologiques on observe une hypercholestérinémie que n'explique pas une alimentation pauvre en cholestérine.

Il faut donc admettre que dans notre organisme il y a des organes qui font la synthèse de ce lépoïde. Si on nourrit des animaux avec des aliments sans cholestérine l'équilibre cholestérinimique persiste, ce qui ne peut s'expliquer que par suite de synthèse de ce corps. Parmi les organes qui ont un rôle important dans la genèse de la cholestérine la surrénale et le corps jaune semblent tenir le premier rôle, quoique certains auteurs admettent actuellement que la fonction cholestérino-génétique est le propre de toute cellule vivante.

La fonction primordiale de la substance corticale des capsules surrénales est d'élaborer la cholestérine. Pour certains auteurs il y aurait une cholestérine fixe et une autre sécrétée par les surrénales, pour d'autres les surrénales ne sécrèteraient pas la cholestérine mais la détruiraient. Pour certains elles ne serviraient que de réserve de cholestérine, qui s'y déposerait à mesure qu'elle augmente dans le sang (Landau).

Kawamura a reconnu une importante proportion de cholestérine dans la surrénale, par la réaction microchimique. Les dosages faits par Grigaut montrent un taux de 45 gr. chez l'homme et 55 gr. chez la femme, la surrénale serait donc l'organe le plus riche en cholestérine. Rathery y trouve une quantité considérable de 56 gr. 25 %, Fiessenger donne la proportion de 50 %.

Durant la vie intra-utérine, jusqu'au sixième mois il n'y a que 2,50 gr. °/° de cholestérine dans les surrénales, comme dans le foie et le rein, puis le taux monte brusquement à 56,25 % (teneur à la naissance des surrénales).

Tous ces chiffres augmentent pendant la gestation. Cette augmentation est accompagnée d'une hypertrophie de la région corticale de la surrénale.

Albrecht et Weltmann ont constaté une augmentation parallèle des éthers de la cholestérine à l'intérieur des cellules, en même temps qu'une augmentation des gouttelettes graisseuses.

Dans le mal de Bright, les augmentations de la cholestérine de la surrénale et du sérum sanguin s'observent parallèlement et semblent reliées l'une à l'autre par l'hyperpérinéphrie.

Au cours des infections on voit souvent des signes d'insuffisance surrénale. Dans ces surrénales les lipoides diminuent d'une façon appréciable. Il y a une relation entre la diminution de la cholestérine sanguine et celle de la surrénale.

Les recherches de Grigaut et Jean Tréésier sur les chiens monodécapsulés ont montré une hypercholestéri-

némie due à l'hypertrophie de la surrénale laissée en place. L'augmentation du taux de la cholestérine sanguine n'est pas définitive et celle-ci revient à la normale vers la troisième semaine après l'opération. Donc chez les brightiques il s'agit d'une hypercholestérinémie par hypergénèse, différente de l'hypercholestérinémie par rétention qu'on voit chez les hépatiques.

Le corps jaune est à l'opposé des capsules surrénales un centre temporaire de cholestérinogénèse. Les travaux de Régaud et Policard, de Loisel, de Mlle Nipkoubina, ont montré la présence dans les cellules du corps jaune des granulations graisseuses et ils ont déduit que le corps jaune est un organe d'élaboration lépidique. Les travaux de Grigaut sur les ovaires de vaches et de truies ont confirmé les travaux antérieurement cités.

Le corps jaune est un des organes les plus riches en cholestérine, moins cependant que les surrénales. (2 à 11 gr. d'après Fiessenger). La fonction cholestérinogénique du corps jaune au cours de la gestation est en rapport avec l'augmentation parallèle du taux de cholestérine sanguine.

Le lobe antérieur de l'hypophyse prend aussi une part importante au maintien du taux de la cholestérine sanguine. L'hormone de l'hypophyse antérieure augmente la cholestérolémie, fait connu depuis Zondek. Cette hypercholestérolémie n'est pas proportionnelle à la quantité de hormone injecté et elle suit une courbe de progression journalière jusqu'à un maximum. Ce maximum n'est plus dépassé malgré la répétition des injections. Ensuite elle revient à sa normale.

La glande hépatique n'a pas seulement un rôle éliminateur, mais aussi un rôle de genèse. La petite quantité de cholestérine biliaire semble indépendante de la cholestérinémie. Cette quantité n'augmente pas avec l'ingestion ou injection de cholestérine. Naunyn considère la cholestérine biliaire comme un produit d'excrétion des voies biliaires, qu'on peut augmenter en excitant cette sécrétion. Pour Chauffard, Guy Laroche et Grigaut la cholestérine et les graisses de la bile sont dûes à une sécrétion épithéale, des canaux biliaires, sécrétion qui a son point d'élection au niveau des radicules hépatiques et au voisinage de la cellule hépatique.

Si on injecte dans le duodénum d'un chien une solution acide, on a une hypercholestérinémie. Si on enlève la rate cette hypercholestérinémie n'apparaît plus. Cette expérience montre que la rate prend à son tour une part importante dans la genèse du cholestérol. Nous verrons plus loin que tout le S. R. E. a la même propriété.

On a vu que l'élimination de la cholestérine se fait pour Dalton par le foie et pour Flint par le stercorine. En effet, la cholestérine est éliminée par le foie. La ligature du cholédoque (Chauffard, Guy Laroche et Grigaut) donne un ictère par rétention avec hypercholestérinémie passive et non active comme celle des néphrétiques.

Ces faits indiquent que la cholestérine est normalement éliminée par le foie et que par suite de la suppression de la sécrétion biliaire elle est retenue dans l'organisme en même temps que la bilirubine et les sels biliaires. Mais il y a une disproportion entre l'énorme quantité

de cholestérine qui disparaît de l'organisme par le foie et la faible proportion qui apparaît dans la bile. Il faut donc admettre qu'une partie de cholestérine est éliminée par le foie sous la forme d'un produit de transformation. En effet, la cholestérine se transforme en acide cholalique, dont on a vu la ressemblance chimique. Elle prend aussi part à la formation des sels biliaires.

IV. Equilibre Cholestérolémique

Après avoir reconnu à la cholestérine deux sources, l'une exogène et l'autre endogène, il faut considérer une cholestérine fixe et une autre circulante.

La cholestérine circulante après une ingestion de graisses passe par un maximum au bout de quatre à six heures et revient à la normale après cinq à vingt heures. Il existe donc un mécanisme régulateur de la cholestérinémie.

Comment arrive-t-il, l'organisme à maintenir le taux de la cholestérine, quels sont les facteurs qui prennent part au maintien de cet équilibre ?

L'apport alimentaire de cholestérine est sous notre dépendance ; nous pouvons donc à volonté le faire varier et influencer ainsi dans une faible mesure le taux de la cholestérine sanguine.

Mais dans la régulation cholestérinémique il faut surtout tenir compte de la cholestérine synthétique. Il existe en effet, nous l'avons vu, des centres de cholestérinogénèse (surrénales, corps jaune, rate...) et des centres destructeurs de cholestérine (pancréas, thyroïde, poumons). La synthèse de ce lipoïde paraît se faire dans tous les tissus, dans tous les organes. On a remarqué que les veines venant des différents organes sont plus riches en cholestérine que les artères. Les dosages de la cholestérine

térine artérielle et veineuse des différents organes (rate, rein, capsules surrénales) l'ont montré.

A côté des capsules surrénales, du corps jaune, la thyroïde et le pancréas ont aussi un rôle important dans la régulation du taux de cholestérine sanguine. En effet, on connaît le taux élevé de la cholestérine chez les diabétiques et les hypothyroïdiens.

Epstein et Laude ont étudié le rapport entre le métabolisme basal et le taux de la cholestérine chez des malades atteints d'une lésion du corps thyroïde (myxoédème, Basedow, hyperthyroïdie). Ils ont constaté qu'un taux de cholestérol élevé se rencontre chez les sujets à métabolisme basal abaissé et qu'un taux bas de cholestérine aurait donc un rapport inverse entre le métabolisme basal et le taux du cholestérol sanguin.

Guy Laroche, Pachon et ses élèves sont arrivés aux mêmes déductions.

Il faut donc admettre que la thyroïde, le pancréas, le corps jaune, prennent une part active à la régularisation de l'équilibre cholestérinémique : soit par genèse, soit par destruction.

A côté de ces organes qui peuvent diminuer ou augmenter la cholestérine organique, il faut tenir compte d'un autre moyen de maintien de l'équilibre : c'est l'élimination. L'élimination est assurée par le foie et par les fèces. La bile expulse dans l'intestin de la cholestérine. Le foie transforme par oxydation successive la cholestérine en acide cholalique. La transformation de la cholestérine peut se faire dans tout l'organisme, où elle est

transformée par oxydation en oxycholestérine (qu'on retrouve dans le sang et dans les organes).

D'autre part le poumon prend aussi part à la régularisation cholestérinémique. Si on augmente la ventilation, la cholestérine diminue dans le sang. L'arrêt de l'hématose produit un effet contraire. Dans l'asphyxie le parenchyme pulmonaire s'enrichit en cholestérine. Le sang traversant le poumon perd une partie de ses matières grasses. Les graisses arrêtées au passage sont partiellement détruites dans le poumon : cette destruction est appelée lipodiérèse (Roger et Binet).

Il nous reste à voir le rôle du tissu réticulo endothélial dans cet équilibre. Lambin et Steenhoudt ont essayé de montrer que la S. R. E. prend aussi part au mécanisme régulateur de la cholestérine sanguine (surtout d'origine alimentaire). Ils ont constaté de l'hypercholestérinémie chez les sujets normaux et chez les patients atteints d'anémie pernicieuse après un régime à base de foie. Cette hypercholestérinémie manquait dans l'ictère hémolytique. Dans l'anémie pernicieuse l'hypercholestérinémie se voit après la disparition de l'hyperbilirubinémie, tandis que les signes d'une destruction sanguine persistent dans l'ictère hémolytique, malgré l'hépatothérapeutique. Donc l'hyperactivité persistante du S. R. E. dans l'ictère hémolytique peut être la cause de l'absence de l'hypercholestérinémie.

Ils ont appuyé expérimentalement leurs hypothèses. Ils ont injecté en intra veineux 0,5 cc. d'une solution à 5 % d'encre de Chine à des lapins recevant journellement

25 cgr. de cholestérine émulsionnée dans du sirop de sucre ; par kg. de poids.

D'autres lapins ont reçu tous les deux jours une injection de Caséosan. On constate que les injections d'Encre de Chine ou de Caséosan ont supprimé l'hypercholestérinémie chez trois lapins sur quatre.

D'autre part Abelous et Soula ont mis en évidence le rôle de la rate dans la régularisation cholestérinémique.

La teneur en cholestérine du sang de la veine splénique est plus élevée que celle de l'artère splénique.

Une injection d'une solution d'acide chlorhydrique dans le duodénum augmente la cholestérinémie alors qu'elle reste sans effet chez les animaux dératés.

La production de cholestérine par les tissus pendant la contraction ne se produit plus chez les animaux dératés, ou chez lesquels on supprime par une pince la circulation splénique. Elle réapparaît chez le même animal après injection d'extrait acqueux de rate ou si on enlève la pince.

La rate a donc une action directe dans la cholestérinogénèse, propriété générale du tissu R. E., destructeur des globules rouges, usés. Elle a aussi une action indirecte ; elle fournit au sang une substance dont la présence permet la cholestérinogénèse par d'autres organes.

La splénectomie peut déterminer une baisse de la cholestérinémie par ralentissement des processus de cytolyse et d'hémolyse physiologique et par diminution de la cholestérinogénèse aux dépens des divers organes. On a pourtant remarqué une hypercholestérinémie consé-

cutive à la splénectomie. Il faut donc admettre que la rate n'a pas sous sa dépendance tout le pouvoir de cholestérinogénèse de l'organisme.

« Des phénomènes de suppléance doivent rétablir le pouvoir cholestérinogénique des tissus et permettre la transformation des savons du plasma en cholestérine ».

D'autre part l'ablation de la rate ne peut pas tarir la source, la plus importante de cholestérine du sang : due à la destruction des globules du sang et à la destruction cellulaire. Cette destruction étant fonction du tissu R. E. en général, est évidemment influencée par la disparition de la rate, mais n'est pas complètement supprimée.

D'ailleurs après splénectomie on observe une résistance globulaire à l'hémolyse augmentée et ceci est probablement dû à l'élévation de la teneur en cholestérine, élévation qui cette fois-ci n'est plus assurée par la rate.

Après splénectomie on observe aussi une diminution d'élimination de la cholestérine par la bile. Mais cette diminution ne peut pas expliquer à elle seule l'élévation considérable de la cholestérine sanguine. Celle-ci est peut-être due à une hyperactivité de suppléance du reste du S. R. E., après disparition de la rate.

Enfin ajoutons que d'après Chauffard le tissu nerveux semble plus un centre de fixation de la cholestérine circulante qu'un foyer d'origine et de mise en liberté.

Et pour terminer ce chapitre disons que l'équilibre de la cholestérinémie n'est pas rompu sous l'influence de la marche ou du sommeil.

V. Trouble de l'équilibre cholesterinémique : Hypercholestérinémie

Toutes les fois que le taux de la cholestérinémie dépassera de façon permanente deux grammes par litre de sérum, le malade étant à jeun quand on pratique la prise de sang, on se trouvera en présence d'un trouble pathologique.

Nous avons vu par quel mécanisme complexe l'organisme réussit à maintenir le taux de la cholestérine autour de 1 gr. 60, chiffre normal.

Il suffit qu'un des facteurs qui prennent part au maintien de l'équilibre soit troublé pour que la cholestérinémie oscille et dépasse la normale. Si la cause persiste, l'hypercholestérinémie permanente sera la source de nombreux troubles viscéraux.

Il suffit qu'un organe chargé de la genèse de la cholestérine exagère sa fonction pour qu'on assiste à l'augmentation du cholestérol sanguin. Tout obstacle à l'élimination ou à la transformation de la cholestérine aura le même effet.

Il faut distinguer les hypercholestérinémies passagères des permanentes.

Un régime alimentaire trop riche en cholestérine donnera une hypercholestérinémie passagère, qui revien-

dra à la normale après un temps variable de cinq à vingt heures.

L'état gravidique augmente physiologiquement la cholestérine sanguine pendant toute la durée de la grossesse et de l'état puerpéral. On explique cette hypercholestérinémie par une hypergenèse cholestérinémique d'origine endogène, ayant comme foyer le corps jaune les capsules surrénales et l'hypophyse antérieure.

Le corps jaune étant une glande temporaire vient au moment de la gravidité ajouter son action antitoxique au rôle analogue mais permanent de la surrénale.

C. I. Pachon et Mme T. Cahane ont montré que l'urine des femmes enceintes injectée à des animaux produit des modifications rappelant celles de la gravidité hypertrophie de la glande surrénale, hypercholestérinémie, hypertrophie utérine et des trompes. Ces faits nous montrent le rôle du corps jaune dans l'hypercholestérinémie gravidique. Comme d'un autre côté les urines des femmes enceintes contiennent aussi l'hormone pré-hypophysaire, il faut supposer que l'action de l'hypophyse s'additionne à celle du corps jaune dans l'élévation du cholestérol sanguin.

Cette hypercholestérinémie gravidique, du domaine de la physiologie, passe à l'état pathologique quand elle devient permanente. Ceci arrive quand la réaction glandulaire dépasse son but et prédispose à des états pathologiques secondaires.

Le rôle de l'insuffisance pancréatique dans l'étiologie de l'hypercholestérinémie est bien connu. En effet, l'hypercholestérinémie des diabétiques est fréquente et

elle diminue en même temps que la glycémie sous l'influence de l'insuline. Pourtant, l'hypercholestérimémie du diabète n'est pas la règle. Elle est subordonnée à la lipémie qu'elle accompagne d'ailleurs partout d'une manière habituelle.

L'hypothyroïdie s'accompagne comme l'ont montré Guy Laroche, Parhon et ses élèves, d'une augmentation du cholestérol sanguin et l'hypocholestérimémie des états d'hyperthyroïdie sont fréquentes.

Si nous ajoutons à ces différentes causes l'obstacle à l'élimination de la cholestérine ou un défaut d'oxydation de la cholestérine qui ne permet plus de transformer celle-ci en oxycholestérine nous avons un complexe étiologique dont on devra tenir compte lorsqu'on voudra ramener à la normale la cholestérine sanguine.

Examinons maintenant qu'elle est l'influence des différents états pathologiques sur la cholestérimémie. Dans les *épanchements pleuraux* le taux de la cholestémie sanguine est normal. Dans les formes récidivantes on voit vers la fin une diminution du cholestérol sanguin. Les *cardiopathies* ne s'accompagnant pas d'insuffisance hépatique, ou rénale, d'œdème, n'ont aucune influence sur la teneur en cholestérine du sérum sanguin.

Dans le *diabète* il y a souvent une hypercholestérimémie sans rapport avec la glycémie.

La *tuberculose pulmonaire* évolutive, à grandes oscillations thermiques 39°-40° à mauvais état général, provoque une hypocholestérimémie. On observe l'effet contraire si la tuberculose est apyrétique, en voie de sclérose.

L'ictère hémolytique, le saturnisme, les intoxications exycarbonées, les maladies vénériennes (blennorrhagie et syphilis récente) les cancers n'ont aucune action sur la cholestérinémie.

Bonnefous et Valdigué considèrent l'hypercholestérinémie comme constante dans les cas de lipomatose et de lipémie. D'après ces auteurs, c'est indirectement que la cholestérine aboutirait à la graisse du lipome. « On sait, qu'on considère la graisse comme un véritable produit de la cellule adipeuse ; celle-ci tirerait-elle de la cholestérine en excès le lipoïde qu'elle transformerait en graisse ? »

A côté des maladies que nous venons d'énumérer il y a trois groupes d'affections qui ont une répercussion notable sur la cholestérinémie. Ce sont : les infections, les lésions rénales et les lésions hépatiques.

Au cours des infections la courbe cholestérinique est fonction de l'intensité et de la durée de l'infection.

Dans les infections légères la cholestérinémie est normale. Dans les formes graves il y a hypocholestérinémie, qui revient ensuite à la normale.

Dans les formes moyennes à l'hypocholestérinémie de la période d'état fait suite une hypercholestérinémie de défervescence. L'hypocholestérinémie est de règle pendant les périodes fébriles des infections aiguës. La durée de l'hypocholestérinémie est régie par la durée de l'infection. Au moment de la défervescence le taux du cholestérol augmente dans les infections moyennes et cette augmentation manque dans les formes légères et graves.

La courbe de la cholestérine dans la pneumonie évolue en sens inverse de celle de la température et les deux courbes se croisent en X allongé au moment de la crise. Il y a une crise cholestérinémique comme il y a une crise thermique, urinaire, chlorurique, uréïque.

Dans la fièvre typhoïde pendant le premier septenaire le taux de la cholestérine descend parfois à un gramme. Il remonte dans les septenaires suivants à 2 ou 3 grammes, reste élevé pendant toute la convalescence et atteint son maximum entre le 27^e et 56^e jour. Une fois le maximum atteint la courbe s'abaisse assez rapidement pour revenir à la normale dans un délai de trois semaines environ. Pour Chauffard et Guy Laroche, la courbe revient à la normale le 38^e jour.

La cholestérine augmente avant la reprise de l'alimentation, elle est donc d'origine endogène. L'apparition d'une forte cholestérinémie coïncide souvent avec l'amaigrissement brusque qu'on observe presque constamment chez le typhique, amaigrissement dû peut-être à une transformation des graisses de l'organisme en cholestérine..

La courbe de la cholestérinémie dans la paratyphoïde suit la même évolution que dans la typhoïde.

Expérimentalement, chez le lapin, Garter et Aten, Bokkel Hinnink ont observé dans la paratyphoïde une hypercholestérinémie considérable.

Dans la vaccination antityphique, Rouzaud et Cahanis ont constaté « en petit » une réaction cholestérinémique analogue à celle de la typhoïde. Chaque injection est immédiatement suivie d'une chute de la cholestérine.

térinémie, à laquelle fait suite une ascension d'autant plus élevée que la chute a été plus accentuée. La réaction hypercholestérinémique est en rapport avec le progrès de l'immunisation. Cette réaction est nulle à la dernière piqûre. Ces faits montrent le rôle antitoxique de la cholestérine.

Chauffard et ses élèves admettent que l'hypocholestérinémie de la période d'état est due à la diminution de résistance de l'organisme vis-à-vis de l'infection et que l'hypercholestérolémie traduit l'immunisation de l'organisme.

V. de Lavergne et P. Kissel ont essayé tout récemment de donner une interprétation nouvelle aux variations de la cholestérolémie au cours des infections aiguës. Dans le cas des infections dues aux microbes hémolytiques ils ont observé qu'il existe une phase d'hypercholestérinémie initiale, constatable jusqu'au troisième jour après le début de l'infection. A cette hypercholestérolémie fait suite comme dans toutes les infections aiguës une phase d'hypocholestérinémie de la période d'état et une d'hypercholestérolémie de la convalescence. Ils interprètent ces trois phases de la façon suivante : la phase initiale d'hypercholestérinémie est fonction de l'hémolyse, l'hypocholestérinémie de la période d'état est une conséquence de la fièvre et l'hypercholestérinémie de la convalescence est un signe d'hépatite. Ils appuient leurs hypothèses sur des faits cliniques et expérimentaux.

Les lésions rénales ont aussi une influence sur le taux de la cholestérine sanguine.

La néphrite aiguë n'augmente pas la cholestérinémie.

La néphrite chronique augmente la cholestérolémie d'une façon impressionnante. D'après Grigaut, il n'y a aucun rapport entre l'augmentation du taux de la cholestérine et les signes cliniques de néphrite ; mais il existe un rapport inverse entre le taux cholestérinique et le taux de la rétention azotée. A une cholestérinémie de 4 gr. par exemple correspond environ 0 gr. 80 d'urée et à une cholestérinémie parfois normale, correspond 2 gr. 50 d'urée environ.

I. Gavrilă et C. Beraru ont évalué la cholestérinémie par la méthode de Bloor chez 100 malades atteints de néphrites chroniques. Ils ont en même temps dosé l'azote restant du sang, mesuré la tension artérielle et dosé l'albumine urinaire. Contraire aux faits remarqués par Grigaut ils n'ont vu aucune relation entre la teneur du sang en cholestérine et la pression artérielle, la rétention d'azote ou de chlorures. En revanche les grands excès de cholestérinémie s'observent presque toujours en cas de forte albuminurie.

L'augmentation de la cholestérine sanguine chez les brightiques ne peut être due à une insuffisance d'élimination rénale, puisque l'urine ne renferme normalement que des traces de cholestérine. Elle est due à une exagération des processus normaux de cholestérinogénèse intraorganique.

Chez les hépatiques l'hypercholestérinémie est fréquente. Dans la cirrhose du foie, l'ictère hémolytique il n'y a pas d'augmentation de la cholestérine.

Il existe un rapport entre le taux de la cholestérinémie et l'intensité de la rétention des autres éléments de la bile. Dans l'ictère catarrhal l'hypercholestérinémie, la cholalémie et la bilirubinémie suivent en général une évolution parallèle.

Néanmoins on observe parfois une dissociation entre la rétention cholestérinémique et d'autres éléments de bile : pigments et sels biliaires. Dans les états cholémiques, dans les états lithiasiques et xanthélasmiqes, une hypercholestérolémie peut exister en dehors de tout ictère, ou inversement dans l'ictère par rétention l'hypercholestérinémie peut faire défaut malgré la rétention des pigments et des sels biliaires. Cette dissociation ne peut s'expliquer par simple phénomène mécanique ; il faut croire à une intervention de la cellule hépatique.

L'hypercholestérinémie des ictériques diffère de celle des brightiques. L'hypercholestérinémie brightique s'accompagne d'une lipémie en rapport avec le chiffre de la cholestérine ; chez les ictériques l'augmentation porte sur la cholestérine et les malades ne présentent pas un sérum lactescent.* Chez les brightiques l'augmentation porte sur la cholestérine éthérifiée et libre, chez les ictériques l'augmentation porte exclusivement sur la cholestémie libre.

Max Rachmilewitz a observé une combinaison remarquable entre l'hypercholestérinémie associée à une hépato-splénomégalie et néphrite. Il interprète tous ces symptômes comme une manifestation d'un trouble du métabolisme consécutif à des quantités excessives de substances lipéïdiques accumulées dans le sang et dans les tissus.

VI. Traitement

de l'Hypercholestérolémie

Le traitement doit s'adresser à tous les troubles pathologiques qui sont cause de l'hypercholestérolémie, et à l'hypercholestérolémie elle-même lorsqu'elle est persistante, car elle peut engendrer des troubles viscéraux importants et durables.

Le traitement doit avant tout être pathogénique. On recherchera une cause hépatique, pancréatique, infectieuse, un trouble endocrinien, une insuffisance respiratoire. Souvent la pathogénie de l'hypercholestérolémie est encore plus complexe. Aussi l'hypercholestérolémie des gouteux peut relever à la fois d'une suralimentation, de troubles hépatiques, de troubles surréniaux, de ralentissement de l'oxydation ; celle des hépatiques, nous l'avons vu, n'est pas due seulement à la rétention, mais aussi à des troubles de transformation en acides biliaires par la cellule hépatique.

Enfin dans certains cas, si on ne trouve pas la cause on sera obligé « d'accuser un trouble général de métabolisme voisin de ceux que l'on classe sous le nom général de ralentissement de la nutrition » (Guy Laroche).

On voit de ce qui précède que le traitement des hypercholestérolémies est un problème des plus difficiles. En tous cas, il s'adressera d'abord à l'alimentation.

Le teneur en cholestérine de différents aliments nous montre qu'il faut éliminer ou diminuer de l'alimentation des hypercholestérinémiques la cervelle, le jaune d'œuf, le beurre, le mou, le rognon, le foie, le cœur et le riz de veau, qui ont tous une teneur en cholestérine supérieure à un gramme. Il faut aussi diminuer l'apport en graisse, sauces, crèmes, foie gras, susceptibles de provoquer une poussée d'hypercholestérinémie par synthèse intraorganique au dépens des graisses.

On permettra les viandes grillées ou rôties, les légumes verts, le lait écrémé, les fruits et le sucre, les farines, les pâtes, le riz.

Avec ces aliments on peut composer des régimes variés qui peuvent s'adapter aux différents états pathologiques qui s'associent à l'hypercholestérinémie. Ces états pathologiques ne sont pas rares ; la lithiase biliaire le diabète, la néphrite, l'athérome s'associent souvent à l'hypercholestérinémie. L'insuffisance hépatique devra être traitée par un régime de désintoxication et de mise au repos du foie. Le régime lacto végétarien et frutarien s'est tout indiqué, ainsi que les cures hydrominérales de Vichy, Contrexeville et Vittel.

Quant à l'hypercholestérinémie des goutteux il faudra réduire l'alimentation, prescrire un régime apurique en supprimant le foie, les cervelles, les sardines, le thé, le café, diminuer la viande. Le régime doit être hypotoxique et associé aux alcalins et tisanes diurétiques qui sont des adjuvants utiles de ce régime.

Le régime alimentaire des néphritiques présentant de l'hypercholestérinémie devra tenir compte de la per-

méabilité rénale. Une cure à Vittel, Saint Nectaire, Evian aideront au traitement. Dans l'hypercholestérolémie des obèses il faut attacher une grosse importance à l'étiologie de cette obésité (suralimentation, insuffisance hépatique, troubles endocriniens).

Le régime des diabétiques présentant une hypercholestérolémie sera plus pauvre en hydrate de carbone, plus riche en viande. Mais l'hypercholestérolémie des diabétiques baisse en même temps que l'hyperglycémie sous l'influence de l'insuline.

Labbé et Tamalet ont montré l'action de l'insuline sur l'hypercholestérolémie diabétique. D'après ces deux auteurs, l'insuline agit plus rapidement et plus énergiquement sur le métabolisme des graisses que sur celui des hydrates de carbone. Ils se sont proposés de comparer l'évolution de la cholestérolémie à celle de la glycémie sous l'influence du traitement par l'insuline, chez les diabétiques. Les observations apportées montrent d'abord l'action rapide de l'insuline sur l'hypercholestérolémie diabétique. De plus ils observent que sous l'influence de l'insuline la courbe de glycémie et de la cholestérine ne sont pas parallèles, qu'elles sont même divergentes ; celle de la glycémie ayant tendance à se maintenir élevée, tandis que celle de la cholestémie est tombée à la normale.

Ils concluent que le taux de l'hypercholestérolémie diabétique n'est pas lié à celui de l'hyperglycémie et que cette hypercholestérolémie traduit le trouble du métabolisme des graisses sur lequel l'insuline agit aussi spécifiquement que sur le trouble glycorégulateur. Ces faits

viennent appuyer leur conception sur l'indépendance relative du métabolisme des graisses et des hydrates de carbone.

Guy Laroche a constaté que le régime antidiabétique avec ou sans insuline donne des excellents résultats quand l'hypercholestérimémie est associée à l'hyperglycémie.

Le traitement insulinique est surtout indiqué chez les malades dont le régime ne peut être trop riche en albuminoïde (régime carné) par suite d'une lésion rénale associée.

Dans cet ordre d'idées Pierre Mauriac a montré l'action de l'insuline sur l'hypercholestérimémie des lapins néphrétiques.

Il a observé que chez le lapin normal, l'injection quotidienne d'insuline ne modifie pas nettement la cholestérimémie ou à peine observe-t-on une baisse légère.

Les animaux intoxiqués de façon chronique par le nitrate d'urane présentent toujours de l'hypercholestérimémie. Un lapin atteint de néphrite chronique à l'urane reçoit des injections quotidiennes d'insuline qui font baisser considérablement la cholestérimémie de 2 gr. 20 à 0 gr. 90 et de 2,14 à 1 gr. 31. Dès qu'on cesse les injections d'insuline la cholestérimémie remonte. L'action de l'insuline sur la cholestérimémie n'est pas aussi passagère que sur le sucre. En effet 3 à 4 heures après l'injection d'insuline, la glycémie du lapin remonte à son taux initial, tandis que la baisse de la cholestérimémie est persistante et progressive.

Il conclut à la nécessité d'une cure insulinique chez les malades atteints d'insuffisance rénale, dont le métabolisme des lipides est profondément troublé et que menace une surcharge des humeurs et des tissus en cholestérine.

Nous avons vu qu'à côté du pancréas la thyroïde a un rôle cholestérino-régulateur et que la cholestérine sanguine est d'autant plus élevée que l'hypothyroïdie est plus accentuée. Max et E. Levy ont essayé une thérapeutique thyroïdienne, basée sur ces observations.

Au début de leurs essais ils prescrivaient 0 gr. 05 à 0 gr. 10 d'extrait thyroïdien, ingéré le matin à jeun pendant 8 à 10 jours. Le traitement est poursuivi chaque mois jusqu'à ce que la cholestérinémie soit revenue à la normale. Plus tard à la place de l'extrait ils ont employé la thyroxine synthétique, à raison de 2 à 3 comprimés de $\frac{1}{2}$ milligramme le matin à jeun pendant 8 à 10 jours.

Ils ont administré dans certains cas la thyroxine en injection intra veineuse, une injection journalière de un milligramme de thyroxine continuée six jours de suite. Ce dernier mode d'administration provoque des troubles légers, ce qui les a obligés d'espacer les injections à deux par semaine.

Ils ont obtenu un abaissement du cholesténol par la thyroxine chez tous les sujets. Les inconvénients du traitement par la thyroxine ont été assez nombreux. Les injections quotidiennes provoquent de la fatigue, lassitude, anxiété. Les variations pondérales peuvent se faire dans n'importe quel sens, l'abaissement du taux de cholestérol n'est pas définitif ; la dose d'entretien minima

peut souvent provoquer des troubles que l'on évitera en tenant compte du poids du patient et du mode de réaction vis-à-vis de la thyroxine.

Ils arrivent aux conclusions suivantes : Le traitement doit être conduit avec prudence et accompagné du dosage de la cholestérine sanguine, de la surveillance du poids. Il faut diminuer la dose si des troubles apparaissent. La thyroxine en injection ultra-veineuse donne les résultats les plus rapides et les plus constants. La dose totale injectée ne dépassera pas six milligrammes, à raison de un milligramme par injection, pratiquée deux fois par semaine. Chez les sujets tolérants on pourra atteindre la dose de trois milligrammes par semaine ; chez les intolérants au contraire on réduira celle-ci jusqu'à un milligramme par semaine. Si la cholestérine sanguine augmente on pourra pratiquer une deuxième série ou donner de la thyroxine par voie buccale (10 à 15 milligrammes en 8 à 10 jours).

VII. Influence de la pepsine sur l'Hypercholestérinémie

Le nom de pepsine fut donné par Schwann en 1836, au ferment qui en milieu d'acide dédouble les matières albuminoïdes. Ce ferment existe dans l'estomac et on ne le connaît pas à l'état de pureté. On sait que c'est un composé albuminoïde complexe dont l'activité n'est pas en relation avec sa teneur en azote. Il est soluble dans l'eau et la glycérine et précipite par l'alcool. La pepsine est détruite à la température de 55° en solution neutre et à 65° en solution acide, en cinq minutes ; desséchée, elle supporte une température de 100°.

Elle est sécrétée surtout par les cellules principales de l'estomac et sa sécrétion est augmentée sous l'influence des substances peptogènes. Elle se trouve d'abord à l'état de proferment.

En 1861, Brücke l'a trouvée dans les urines. Dérome dans sa thèse prouve l'identité des ferments trouvés dans les urines avec la pepsine gastrique. Mais cette pepsine urinaire est d'après Ellinger et Scholz très diluée et ne peut d'après Fuld donner aucune indication sur la nature des lésions stomacale, la sécrétion peptique de l'estomac et les troubles fonctionnels qu'il peut présenter.

Après Brücke, Kühne a caractérisé la pepsine dans divers organes et Munke a montré le pouvoir digestif de la salive en milieu acide.

La présence de la pepsine dans les urines prouve qu'elle existe aussi dans le sang circulant.

Albert Frouin a montré expérimentalement que la pepsine est résorbée par l'estomac, car on observe une absence de pepsine dans les urines chez un animal ayant subi l'extirpation de l'estomac.

Donc d'après Frouin la pepsine urinaire était d'origine gastrique, elle est résorbée par l'estomac et ne peut pas être résorbée par l'intestin.

Loeper et Esmonet ont montré depuis que la pepsine peut se résorber même dans l'intestin.

Du tube digestif la pepsine diffuse le long des conducteurs nerveux. Loeper, Forestier et Tonnet ont montré que si on injecte dans l'estomac, après légère irritation de la muqueuse, un poison (formol, toxine tétanique) on peut retrouver ce poison dans le tronc du pneumogastrique. D'autre part la toxicité du vague en digestion, montre que celui-ci résorbe les substances toxiques d'origine gastrique.

Ils ont montré ensuite la présence de la pepsine dans le vague. Le pneumogastrique gauche contient plus de pepsine que le droit et prélevé pendant la digestion gastrique il transforme une quantité d'albumine beaucoup plus considérable que le pneumogastrique prélevé à jeun. Avec Debray et Tonnet, Loeper a montré aussi la présence de la pepsine dans le bulbe, puis dans le liquide cephalo-rachidien.

Tous ces faits montrent que les voies empruntées par la pepsine dans l'ascension sont les fibres nerveuses d'une

part et les espaces lymphatiques qui constituent leur gaine, de l'autre.

« Ainsi répandue dans le système nerveux la pepsine y exerce probablement au cours de la digestion une action analogue à celle des hormones glandulaires. En tous les cas, la pepsine circule dans l'organisme et s'élimine par les urines.

Variations physiologiques et pathologiques. La pepsine du sang varie à l'état physiologique avec le fonctionnement de l'estomac. Cette pepsinémie est faible à jeun et plus élevée après les repas. Elle est en même temps en rapport avec le taux de la pepsine urinaire, l'activité peptique des urines étant parallèle à celle du sang.

Le rein règle le taux de la pepsinémie sanguine. Tout obstacle à l'élimination rénale modifie le taux de la pepsine sanguine. Chez les néphrétiques chroniques les urines donnent en milieu acide et aseptique des digestions faibles et parfois nulles, quel que soit le titre de la pepsine gastrique. Chez ces mêmes malades l'activité peptique du sang se trouve élevée considérablement. Expérimentalement chez le chien, la ligature bilatérale des uretères augmente l'activité peptique du sang.

La pepsinémie est aussi augmentée chez les ulcéreux surtout après les repas, elle est invariable ou diminuée dans le néoplasme, elle est normale ou augmentée dans les gastrites éthyliques, les hyperchlorhydries, les gastrites hypersthéniques.

Action de la pepsine. L'action protéolytique de la pepsine ne s'exerce qu'en milieu acide, ce fait est bien connu. Cette action s'arrête à la deuxième portion du

duodénum en raison de la réaction alcaline de ce segment intestinal. Dans le sang, alcalin lui aussi on n'a jamais pu constater la formation des peptones ou d'aucun produit de transformation des albuminoïdes. Son activité protéolytique est peut-être seule suspendue dans le sang. Il est possible toutefois que la pepsine y exerce encore une action, mais différente de celle qui lui est attribuée classiquement. L'imprégnation du pneumogastrique et des autres centres nerveux par la pepsine permet de nous faire supposer qu'outre son rôle de ferment digestif gastrique, elle possède un ou plusieurs d'autre nature.

En effet on observe que les fortes pepsinémies s'accompagnent d'une excitation du vague se traduisant cliniquement par des vertiges, troubles vaso moteurs, troubles du rythme cardiaque, hypotension, diarrhée.

L'imprégnation du pneumogastrique par la pepsine a une influence sur la tension artérielle et sur la motricité du gros intestin.

Les extraits de muqueuse gastrique, provoquent une hypotension et dans cette action hypotensive une part importante revient à la pepsine.

La pepsine par voie stomacale à forte dose de un gramme ne produit aucune modification de la tension artérielle ni du rythme cardiaque. Les injections sous cutanées de pepsine du Codex en solution de 20 % produisent une chute nette de la tension. L'abaissement porte sur les deux tensions, sans diminution de la différentielle. La chute est moindre chez les hypotendus, plus forte chez les hypertendus. Elle débute immédiatement

après l'injection. Cette chute tensionnelle ne s'accompagne pas de modification du R. O. C.

Les injections intra-veineuses ont le même effet que les sous cutanées et ces dernières sont suffisantes pour obtenir les effets ci-dessus.

Chez le chien après une section physiologique du vague la pepsine a perdu son action hypotensive, ce qui indique qu'elle agit par l'intermédiaire du pneumogastrique.

L'action de la pepsine sur le gros intestin est en général tardive et de courte durée. Elle consiste dans une excitation du peristaltisme intestinal et du tonus musculaire. Cette excitation est plus accentuée sur le colon droit et le segment droit du colon transverse. Loeper et Baumann ont soumis à la pepsine quelques malades atteints de constipation opiniâtre. Il y avait aggravation de la constipation spasmodique, amélioration de la constipation par atonie.

Les recherches de Debray, Codounis Antoniu et Hatzigcorges dans le traitement des ulcéreux par la pepsine ont montré des variations assez importantes de la sécrétion chlorhydro-peptique de l'estomac. Chez les malades semblant cliniquement guéris ils ont observé un abaissement de la chlorhydrie gastrique, résultats observés également par K. Glaessner. Cet abaissement ne s'effectue qu'un mois à un mois et demi après le début du traitement. Chez les dyspeptiques, sans ulcère et chez les sujets normaux l'action de la pepsine est inconstante et parfois la chlorhydrie subit une légère augmentation, fait mentionné aussi par Cascao de Ancias et Piedade de Guerreiro.

D'autre part, sous l'influence du traitement peptique le lab ferment diminue mais il n'entraîne pas une diminution de la pepsine. Celle-ci varie en sens contraire et la dissociation lab-pepsine est fréquente.

L'équilibre protéique du sérum sanguin subit aussi des variations au cours de la pepsinothérapie. Après une série d'injections de pepsine apparaissent des modifications importantes dans les chiffres de la protéinémie. Après la quinzième injection la protéinémie augmente le plus souvent atteignant dans certains cas 90 gr. 66, 108 gr. 40, 109 gr. 80 de protéines totales (Debray, Codounis, Antoniu et Hatzigeorges). Cette protéinémie revient ensuite progressivement à la normale malgré la répétition des séries de pepsine.

L'augmentation porte à la fois sur la sérine et sur la globuline, mais avec prédominance sur la globuline. Elle a été observée chez les ulcéreux en traitement. Chez les sujets normaux aucune modification n'a été observée et si celle-ci existe elle a tendance à se faire dans le sens contraire de celle des ulcéreux, c'est-à-dire que l'on assiste à un abaissement de la protéinémie.

En étudiant les variations de l'équilibre protidolipidique du sérum sanguin chez les ulcéreux en traitement par la pepsine, Debray, Codounis et Hatzigeorges ont constaté chez plusieurs malades un abaissement du taux de la cholestérolémie. Quant aux variations des lipides totaux, celles-ci ne furent ni assez constantes ni assez importantes pour que l'on puisse tirer des conclusions.

La diminution du cholestérol sanguin a été observé seulement chez les sujets qui avant le traitement présentaient un taux élevé de cholestérine sanguine.

Les hypercholestérinémies des athéromateux, des goutteux, des lithiasiques, des arthritiques ont été favorablement influencées par les injections de pepsine et les proportions de la cholestérine sanguine ont été ramenées le plus souvent à un taux voisin de la normale. La diminution du cholestérol sanguin entraînait le plus souvent une amélioration du syndrome clinique chez les lithiasiques, mais d'apparition tardive.

Nous avons poursuivi les recherches commencées par M. Debray et ses élèves, se rapportant à l'influence de la pepsine sur le cholestérol sanguin. Nous donnons à la fin de ce travail des observations que nous avons personnellement recueillies et qui confirment celles faites antérieurement par les auteurs précités.

Indication de la pepsinothérapie. Nous voyons donc que la pepsine produit des modifications humorales importantes, qu'elle a une action nette sur l'appareil cardiovasculaire par l'intermédiaire du vague, qu'elle peut influencer le péristaltisme du gros intestin, d'où ces nombreuses indications en thérapeutique.

Le traitement de l'ulcère et des douleurs gastriques par la pepsine a fait déjà l'objet de nombreuses recherches et publications par Loeper et ses élèves, le professeur K. Glaessner de Vienne, Buzzand, Bouyla, Cascao, Fernandez, Galvan, Molina, Pignalosa, Palera, Zelotti et les résultats sont concordants.

Godlewski a publié quelques observations montrant l'influence de la pepsine sur les extrasystoles récentes, isolées, sur les troubles du rythme apparus brusquement et ne tenant à aucune lésion du muscle cardiaque, mais à un trouble passager de la conductibilité nerveuse. D'autre part, il a montré que les tachycardies des hyperthyroïdiens, les troubles vaso-moteurs dont souffrent ces malades, sont heureusement influencés par la pepsine. Cette indication peptique peut donc intervenir dans les hypercholestérinémies où la thyroxine est nettement contre indiquée.

La tension artérielle baisse sous l'influence de pepsine et cette chute, quoique passagère a été souvent observée chez nos malades.

Nous avons déjà vu plus haut que seule la constipation atonique pouvait bénéficier de la pepsinothérapie.

Les modifications de l'équilibre lipidique et surtout la baisse du cholestérol sanguin ont permis à la pepsine de voir son terrain d'action thérapeutique s'élargir. En effet nous avons traité par la pepsine une trentaine de malades atteints d'hypercholestérinémie permanente et les résultats, dans la plupart des cas sont remarquables.

Comme les observations le montreront, nous avons choisi dans nos recherches des malades présentant des manifestations cliniques variées : lésions artérielles, lithiasiques, goutteux, polyglobuliques, athéromateux.

Technique. Tout traitement était précédé et suivi d'un dosage du cholestérol sanguin par la méthode colorimétrique de Grigaut. La prise de sang était toujours faite sur des malades à jeun. Nous n'avons rien changé,

au cours du traitement, dans les habitudes d'alimentation des malades, afin d'éviter les causes d'erreur que pourrait apporter un changement de régime alimentaire.

La technique du traitement est celle suivie par Loeper et ses élèves dans la thérapeutique de l'ulcère de l'estomac.

La solution à 10 % est additionnée au benzoate de soude pour neutraliser l'acidité et la causticité. Cette préparation benzoatée ne nuit pas à la thérapeutique et supprime les réactions.

Nous avons fait à nos malades quinze injections intra-musculaires. La première de 1/4 de cc. de cette solution, pour voir la tolérance du sujet. Les suivantes de 2 cc. (0,20 gr. de pepsine) étaient répétées trois fois par semaine jusqu'au total de 15 injections par série. Après cette première série le malade se repose pendant 2 à 3 semaines et si un deuxième dosage montre que la cholestérinémie remonte, une deuxième série est pratiquée à raison de trois injections par semaine ou encore au rythme de deux injections hebdomadaires.

Le traitement est dans la règle bien supporté. L'injection n'est pas douloureuse, elle ne s'accompagne d'aucune réaction locale importante.

Nous n'avons pas observé des incidents graves au cours du traitement. Chez une seule malade nous avons été obligé d'interrompre le traitement à cause des douleurs locales qu'entraînaient les injections.

Néanmoins des incidents bénins peuvent s'observer. Ceux-ci sont presque toujours écartés si l'on a soin de rechercher systématiquement dès le début la sensibilité

de chaque sujet et d'employer la dose appropriée. La sensibilité des malades à la pepsine se traduit par une rougeur et une certaine douleur au niveau de l'injection plus rarement par un érythème de la peau, une poussée fébrile aux environs 37,°8 à 38°.

Tous nos malades, à une exception près, ont eu leur cholestérinémie abaissée. Cette chute du taux du cholestérol a été durable. Dans une de nos observations la malade a été suivie pendant deux ans.

Après le traitement si la cholestérinémie remonte, elle n'atteint jamais le taux initial antérieur au traitement.

L'explication de ces effets thérapeutiques est loin d'être évidente. Il est actuellement très difficile de donner une explication sur le mécanisme emprunté par la pepsine pour faire baisser la cholestérine sanguine.

Est-ce par l'intermédiaire du pneumogastrique que la pepsine agit ? Donne-t-elle naissance *in vivo* à un corps cholestérino-lysant ? Agit-elle par choc ? A-t-elle une action sur les centres de la cholestérinagénèse ? ou empêche-t-elle la synthèse organique de la cholestérine ?

Ces hypothèses peuvent peut-être intervenir dans l'abaissement de la cholestérinémie que nous avons observé. Aucune n'a encore bénéficié même d'un commencement de vérification.

OBSERVATION I

Mme F... est venue consulter la première fois, le 20 Novembre 1931, parce que la veille à 5 heures de l'après-midi, elle a perdu connaissance. Brusquement « en voulant mettre des rideaux » elle s'est effondrée par terre. Cette perte de connaissance dura quelques instants. Elle s'est relevée après, en se rappelant de tout ce qui s'est passé avant la chute. L'examen à ce moment montre une femme âgée de 60 ans, fatiguée se plaignant de malaises, de légère céphalée frontale.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire montre des signes d'arorite, ce diagnostic est confirmé par l'examen radiologique fait le 30 novembre, qui montre un pédicule vasculaire élargi en frontal, une augmentation marquée de sa hauteur, et un point G remonté. La tension artérielle au Pachon indique 28/14. Un examen du sang montre un B. Wassermann négatif et un taux de cholestérine à 3 gr. 20 ‰.

La malade est mise à la pepsine. Après une série de 15 injections de pepsine à raison de trois par semaine on lui fait un deuxième dosage qui montre une cholestérine autour de la normale : 1 gr. 75. La tension artérielle a suivi la chute de la cholestérolémie et on trouve au Pachon 25/13. Cette baisse tensionnelle est moins accentuée que la chute du taux du cholestérol sanguin.

Le 20 Janvier 1932, le cholestérol sanguin se trouve à 2 gr. 25. On lui propose une deuxième série de pepsine que cette fois-ci baisse le taux de la cholestérolémie à 2 gr. et la tension à 24/12 $\frac{1}{2}$. Le 4 Mars, on lui fait une autre analyse sanguine qui montre un taux de 2 gr. 35 ‰ de cholestérol sanguin. Une nouvelle série de 15 injections de pepsène fais baisser la T A à 22-12 et en même temps le cholestérol sanguin à 2 ‰.

A partir de cette date jusqu'au 9 février 1934 la malade a été suivie de façon presque régulière pour sa tension artérielle. Nous nous proposons à cette date de lui faire un dosage de cholestérol sanguin et on le trouve à un taux de 2 gr. 50 ‰. De ce qui précède nous voyons que la cholestérolémie a été sensiblement abaissée par la pepsine, surtout après la première série. Cette baisse n'a été que passagère et les autres séries de pepsine ont diminué le cholestérol sanguin moins bien que la première. En tous cas jamais la cholestérolémie n'a atteint le taux qu'elle avait au début du traitement (3 gr. 20 ‰). Depuis le mois de Mars 1912 jusqu'au 9 Février 1934 la malade n'a reçu aucune injection de pepsine et nous remarquons que le taux se trouve à 2 gr. 50 ‰.

OBSERVATION II

M. Z. G. étudiant en sciences, nous a été envoyé avec le diagnostic de polyglobulie primitive essentielle.

En effet, nous étions en présence d'un sujet âgé de 30 ans, au teint coloré, en bonne santé apparente. Il est allé consulter la première fois pour une céphalée rebelle à tout traitement pour des arthralgies passagères, des palpitations, dyspnée d'effort et insomnie. Il présentait encore des légers troubles gastriques consistant en une flatulence post-prandiale, des digestions difficiles et des éructations, non rythmées par les repas.

Le début de ces troubles digestifs remonte à plusieurs années. Un examen radiologique du cœur et du tube digestif montre « une augmentation légère du ventricule gauche et un estomac hypersthénique, ne présentant aucune lésion pariétale ou orificielle. Le 19-1-34 quand nous l'avons vu, il présentait des signes d'hypérémie des téguments et des muqueuses : couleur pourpre vermeille de la face,

avec prédominance aux points saillants (nez, front, pommettes). Les conjonctives, les lèvres, la gorge étaient rouge écarlate. Il ne présentait aucune tâche cutanée, les ganglions étaient normaux.

L'examen général :

Température normale, pouls 80.

Appareil digestif : langue saburale, abdomen souple, pas de douleurs à la pression épistomique.

Foie normal. Rate non percevable, ni palpable.

Appareil cardio-vasculaire normal. Tension 15-7 au Vaquez.

Appareil pulmonaire normal.

Système nerveux : pas de troubles de la sensibilité et des réflexes.

Urines ne présentant ni albumine, ni sucre, ni urobiline.

L'examen hématologique montre :

Hémoglobine 90 %.

Hématies 5,740000.

Gl. blancs 7,400.

Poly-neutro 74 %.

Eosino 5 %.

Moy. mono 15 %.

Gros mono 1 %.

Lympho 1 %.

Transit. 3 %.

Urée 0,51.

Cholestérine 3 gr. 12.

Le traitement à la pepsine commencé le 26-1-34 donne une légère amélioration des signes cliniques et une diminution de la cholestérine sanguine.

Une deuxième analyse du sang après une série de 15 injections montre :

Hémogl. 90 %.

Hématies 5680000.

Gl. blancs 12.200.

Poles neutro 90 %.

Eosino 2 %.

Moy. mono 6 %.

Transit 2 %.

La cholestérine est tombée à 2 gr. 07.

OBSERVATION III

M. R. T. manœuvre, 67 ans, vient consulter la première fois le 4 janvier 1934 pour des douleurs dans l'hypochondre droit. Le début de ces douleurs remonte à une dizaine d'années. A ce moment après avoir pris son petit déjeuner, le malade a ressenti une douleur vive, dans l'hypochondre droit, douleur s'irradiant vers l'épaule droite et s'accompagnant de vomissements bilieux. Il a été obligé de se faire hospitaliser pendant un mois. Il a eu par la suite des crises semblables, mais atténuées et s'accompagnant de digestions pénibles, lentes. Ces douleurs n'ont jamais eu de rapport avec l'horaire du repas, ni la nature de celui-ci. Elles n'ont jamais été causées par la fatigue, voyage.

Le malade se plaint aussi de palpitations, surtout nocturnes, empêchant le sommeil. Il présente encore des troubles respiratoires dyspnée, toux, expectoration.

Dans ses antécédents on note une polyarthrite, il y a deux ans calmée par le salicylate de soude.

A l'examen on se trouve en présence d'un obèse pesant 85 kilogs, emphysémateux, présentant des dépôts cutanés graisseux. Le foie gros, dur, légèrement douloureux à la palpation. Grosse rate. Pas d'ascite. Cœur normal. T. A. 17 $\frac{1}{2}$ -10 au Pachon. A l'examen pulmonaire on trouve des signes de bronchite,

Une analyse du sang le 4-1-34 montre un taux de cholestérine à 2 gr. 81 o/oo , urée 0,55, un B. W. négatif.

Le 8 Janvier on le met à la pepsine. Revient le 22 Janvier 1934 après la septième injection. Accuse une amélioration certaine : diminution de la dyspnée et des palpitations.

Une prise de sang à ce moment montre que le taux du cholestérol sanguin est tombé à 1 gr. 90 o/oo .

Toutes ces sept injections étaient légèrement douloureuses, mais n'ont pas empêché le malade de travailler.

Le 11 Février après 20 injections de pepsine la cholestérine remonte à 2 gr. 15 o/oo . La T. A. est tombée à 13/8 au Pachon.

L'amélioration de la dyspnée et les palpitations se maintient.

OBSERVATION IV

Mme K. L. vendeuse, âgée de 67 ans, vient consulter à la fin du mois de Novembre pour des algies diverses : articulaires, musculaires, douleurs abdominales.

Le début de ces troubles douloureux remonte à 1916-1917. En 1924 la malade présente une douleur articulaire au niveau du poignet gauche. Cette douleur fixe, paroxystique, non accompagnée de fièvre fut calmée par des pointes de feu. Une année après elle fait une crise de goutte, qui la réveille la nuit. Le gros orteil droit se tuméfie. La malade se soigne elle-même en prenant la Liqueur de Laxille. Les douleurs se sont calmées dès les premières cuillerées.

En 1929 elle tombe sur la paume de la main gauche et se relève avec une fracture de l'extrémité inférieure du radius. Cette fracture se complique d'une arthrite du poignet. Pendant son séjour à l'hôpital elle a eu 12 injections intraveineuses de salicylate.

Depuis cette date elle présente des douleurs articulaires, des vertiges, des nausées, de la céphalée, troubles pour lesquels elle vient consulter.

A l'examen : douleur à la palpation de l'hypochondre droit, point vésiculaire, foie gros, dur. Rien au niveau du cœur. T. A. 14/7 au Vaquez.

Le 18 décembre 1933 on pratique un dosage de cholestérine qui montre une cholestérolémie à 2 gr. 81 °/°. L'urée sanguine : 0,44. B. W. négatif. Une radio de l'appareil digestif montre rien d'anormal au niveau de l'estomac, et une légère peiviscérite sous-hépatique.

La malade est soumise à la pepsine le 8-1-34. Elle revient le 15-1-34 et accuse une amélioration des douleurs articulaires, mais les douleurs épigastriques et abdominales persistent.

Elle revient le 23-1-34, se plaint de douleurs dans les membres inférieurs, de pesanteur gastrique. Le traitement à la pepsine est interrompu pendant 8 jours.

Le 20-9-34, on fait un deuxième dosage. La cholestérine sanguine a baissé à 2,17 %°. Elle souffre moins dans les jointures et les douleurs abdominales se sont atténuées.

OBSERVATION V

M. G. V. maçon, 61 ans, entre le 22 décembre 1933 dans le service de M. P. Chevallier pour deux ulcérations de la verge : l'une du gland, l'autre du sillon balano-préputial. Ces ulcérations très profondes, étendues transversalement, de la taille d'une pièce de un franc, étaient infectées. Le fond était sanieux, parsemé de points hémorragiques, les bords décollés. Les deux lésions s'accompagnaient d'un œdème extrêmement volumineux de la verge et d'un bubon inguinal droit.

Le début de ces ulcérations remonte à un mois environ et le malade vient consulter parce qu'il ne pouvait plus decaloter. Dans les antécédents du malade on note une blennorragie en 1910.

L'examen général montre le cœur et le foie normaux, une légère anorexie. L'auscultation décèle des râles de bronchite disséminées dans les deux champs pulmonaires. Les réflexes sont normaux.

Le 26-12-33 on fait un frottis qui montre la présence de B de Ducrey et l'examen à l'ultra microscope des tréponèmes. L'ensemencement sur gélose T. et bouillon nutritif, donne une culture de staphylo.

Le 27-12-33, il est mis au stock vaccin antistaphylococcique*. Le 1^{er} janvier 1934 les lésions de la verge se sont nettement améliorées mais l'adénopathie reste stationnaire. Sur le corps sont apparues des papulles rosées disséminées, douces au toucher, indolentes, non purigineuses. Elles sont en plus grand nombre sur les parties latérales du thorax et de l'abdomen. On ne remarque rien au niveau des muqueuses. Le 4 janvier il est mis au bivatol.

Le 20-1-34, la roséole s'efface, mais on retrouve encore quelques éléments dans le dos. Les lésions sont tout à fait sèches. Il persiste seulement des zones tuméfiées aux endroits où siégeaient antérieurement les ulcérations.

Le 29, un dosage de la cholestérine montre un taux de 6 gr. 50 pour %. On le met à la pepsine, à cause de cette hypercholestérolémie. Après la 14^e injection le dosage fait le 13 mars 1934, montre un taux de 2 gr. 10.

OBSERVATION VI

M. T... 49 ans, TA. 22/12 au Pachon. Artérite probable : jambe

gauche 0; jambe droite 20/12. Pepsine (10 injections). Le cholestérol tombe de 2 gr. 35 à 2 gr. 25 $\frac{0}{100}$. La tension tombe à 17/9.

OBSERVATION VII

M. N... 59 ans, TA 23/11 au Pachon. Artério-sclérose. Le cholestérol sanguin passe sous l'influence de la pepsine de 2 gr. 50 à 1 gr. 90 $\frac{0}{100}$.

OBSERVATION VIII

M. F. L... 63 ans, TA. 18/7 au Pachon. Gérontoxon. Le traitement peptique augmente le cholestérol sanguin de 1,73 à 2,04.

OBSERVATION IX

Mlle L. H... 23 ans. Lithiase biliaire. Pepsine. Le taux passe de 1,50 à 1,33 $\frac{0}{100}$.

OBSERVATION X

M. R. F... 49 ans, coliques hépatiques, en 1928. Le 19 Février 1932 il vient consulter pour des douleurs épigastriques, apparaissant 2 à 3 heures après les repas. Ces douleurs ne s'accompagnaient ni de nausées, ni de vomissements. Elles irradiaient vers l'épaule droite. Prurit. Urines quelquefois un peu foncées. Matières normales. Pas de subictées. Les troubles s'accroissent à la suite de digestion des graisses.

A l'examen : foie normal, aucun point vésiculaire douloureux. Le dosage de la cholestérine montre à cette date 2 gr. 70 $\frac{0}{100}$. Après une série de 15 injections de pepsine elle tombe à 2 gr. 15 $\frac{0}{100}$.

OBSERVATION XI

Mme C. Lithiase biliaire. Le cholestérol de 2 gr. $\frac{0}{100}$ passe à 1 gr. $\frac{60}{100}$.

OBSERVATION XII

M. V. Hypertension artérielle. Le cholestérol tombe de 2 gr. $\frac{25}{100}$ à 1 gr. $\frac{73}{100}$.

OBSERVATION XIII

M. L. Athéromateur, gérontoxon. Le cholestérol passe de 2 gr. $\frac{20}{100}$ à 1 gr. $\frac{84}{100}$.

OBSERVATION XIV

Mlle M. Point vésiculaire douloureux. Le cholestérol tombe de 1 gr. $\frac{40}{100}$ à 1 gr. $\frac{30}{100}$.

OBSERVATION XV

Mlle Vin. Le cholestérol passe de 2 gr. $\frac{20}{100}$ à 1 gr. $\frac{60}{100}$.

OBSERVATION XVI

M. Gr. 68 ans, Hypertendu. La pepsine fait passer le taux du cholestérol sanguin de 2 gr. $\frac{04}{100}$ à 1 gr. $\frac{73}{100}$.

OBSERVATION XVII

M. Fi. 56 ans, le cholestérol baisse de 2 gr. $\frac{02}{100}$ à 1 gr. $\frac{80}{100}$.

CONCLUSIONS

I. Le cholestérol a une origine exogène alimentaire et une origine endogène glandulaire. Le maintien du taux de cholestérol sanguin autour de la normale est sous la dépendance de quatre facteurs importants : a) la production du cholestérol : fonction de toute cellule vivante et plus particulièrement des surrénales et du corps jaune, b) la destruction du cholestérol assuré par la thyroïde, le pancréas, le poumon, c) la transformation, d) l'élimination biliaire-fécale et dans certains cas pulmonaires.

I. Les variations du cholestérol sont sous la dépendance de ces différentes fonctions.

III. Le traitement de l'hypercholestérolémie doit donc consister en a) un régime alimentaire d'où seront proscrites les substances cholestéroliphores (œufs, cervelles, etc.) et les substances cholestérogènes (beurre, graisses, etc.), b) des préparations médicamenteuses : sulfates de soude, sulfate de magnésie et une cure hydro-minérale, d) un traitement opothérapique, consistant dans l'administration des extraits de glandes qui dans l'organisme sont cholestérol-destructives (insuline, thyroxine).

IV. A ces traitements il convient d'ajouter un autre : les injections intra-musculaires de pepsine. Le traitement consiste en une ou au besoin plusieurs séries de quinze injections intra-musculaires de 1 cc. chacune

d'une solution benzoatée de pepsine à 10 %. Ces injections seront faites au rythme de trois par semaine en ménageant au début la sensibilité à la pepsine de certains sujets. La pepsine a l'avantage d'être facilement supportée par les malades, de ne pas provoquer d'accident et d'agir en même temps sur l'hypertension qui est souvent associée à l'hypercholestérolémie. Dans la majorité des cas les injections de pepsine abaissent le taux du cholestérol sanguin. Cette baisse est surtout importante chez des sujets porteurs d'une hypercholestérolémie. Elle peut être très importante (de 1 gr. 45 ds l'observation I, de 1 gr. 05 dans l'observation II, de 0 gr. 91 dans la troisième observation, de 0 gr. 64 dans la IV^e). Cette action s'observe assez rapidement de la 5^e à la 10^e injection (observation III après la 7^e injection).

Dans un seul cas (observation VIII) on remarque une légère augmentation du taux qui passe de 1,73 %° à 2 gr. 04 %°. Les éléments nous manquent pour préciser la durée de l'effet thérapeutique, qui de toute façon dépasse nettement la durée du traitement.

Il est encore à l'heure actuelle impossible de préciser le mécanisme exact de l'action des injections de pepsine sur la cholestérolémie.

Vu : *Le Doyen,*

G. ROUSSY

Vu : *Le Président de la Thèse,*

M. LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Médecine de Paris,

S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRECHT ET WELTMANN. — *Ueber das Lipoid der Nebennierende.*
(wiener Kl. Wochenschrift, 6 avril 1911, p. 483).
- ARISTOTE A. ANTONIU. — *Modifications chimiques et de l'équilibre
protéino-lipidique au cours du traitement des ulcus gastr.
duodénaux par les injections intramusculaires de pepsine.*
(Thèse de Paris 1931).
- S. BAZZANO. — *La pepsina per via ipodermosa in un caso di ulcera
del cardias* (Pensiero medic. 20 : 606-609, Sept. 30, 1931).
- BONNEFOLS ET VALDIGUÉ. — *Hypercholestérinémie et lipomatose*
(ann. de dermat. et syph. 1924, p. 290).
- N. BOSTON ET JODZES. — *Hypercholestérolémie adéno-carcinoma of
the papilla of Vater* (Medical journal and record, Déc. 1928).
- L. BUGNARD. — *Rapport entre l'hypercholestérinémie des splénecto-
misés et la sécrétion biliaire de la cholestérine. Variations con-
comittantes du Ph sanguin et de la viscosité* (J. de Physiologie
et de Path. gén. 27 : 74-745, Déc. 1929).
- P. BUJILA, C. PARRÉNO ET F. CORONADO. — *Contribución al estudio
del tratamiento del ulcus par las inyecciones hipodermicas
de pepsina* (Arch. de méd. cir y especial 34 : 804-808 sup 29,
1931).
- A. CANTONNET. — *La cholestérine dans les affections oculaires* (Prat.
méd. franç. 12 : 103-107 March. A, 1931).
- J.-H. CÁScao DE ANCIAS ET PIEDADE GUERREIRO. — *Sur les variations
de la sécrétion gastrique (acide, lab, pepsine) au cours de
l'administration parentérale de pepsine.* (C. r. de la soc. des
Sc. méd. et biol. TCX n° 26 1932).

- CHABROL, BENARD ET GAMBILLARD. — *Recherches sur l'élimination de la ch. par le foie* (Soc. méd. des Hôp. séance 18 juillet 1924).
- CHAUFFARD A. ET GUY LAROCHE. — *Pathogénie du xanthélasma* (Semaine médicale, 25 mai 1910, page 241).
- CHAUFFARD A., GUY LAROCHE ET GRIGAUT A. — *Le taux de la cholestérine chez les hépatiques* (Soc. de biologie 7 janvier 1911 page 20).
- CHAUFFARD A., CHARLES RICHT FLS ET GRIGAUT A. — *La cholestérinémie au cours de la tuberculose pulmonaire* (Soc. de biologie 25 Février 1911, page 276).
- CHAUFFARD A., GUY LAROCHE ET GRIGAUT A. — *Evolution de la cholestérinémie au cours des infections* (Semaine médicale, 6 Déc. 1911).
- CHAUFFARD A., GUY LAROCHE ET GRIGAUT A. — *Fonction cholestérinogénique du corps jaune. Preuves histologiques* (Soc. de biologie 16 Février 1912, page 223).
- id.* *Preuves chimiques* (Soc. de Biologie, 17 Février 1912 page 265).
- CHAUFFARD A. — *La dissociation des états cholémiques* (Presse Médicale 29 janvier 1913, page 81).
- CHAUFFARD A. — *Pathogénie de la lithiase biliaire. Rôle de l'hypercholestérinémie* (Presse médicale, 15 novembre 1913).
- CHAUFFARD, G. LAROCHE ET GRIGAUT. — *La cholestérinémie à l'état normal et pathologique* (Annales de Méd. 1920, t. VIII, n° 2, page 85).
- COLOMBIÈS. — *Recherches expérimentales et cliniques sur la cholestérinémie et son métabolisme* (Thèse Toulouse 1924).
- DEBRAY M. — *La diffusion de la pepsine* (Thèse de Paris 1922).

- DUBRAY, CODOUNIS, ANTONIU ET HATZIGEORGES. — *Les modifications de la chlorhydrie gastrique et de l'équilibre protido lipidique du sérum sanguin au cours du traitement des ulcères gastro-duodénaux et de la dyspepsie hypersthénique par les injections intra musculaires de pepsine* (Bull. et mém. Soc. méd. des hôpitaux de Paris 47 : 1485-1496, 19 octobre 1931).
- M. DEBRAY, CODOUNIS ET HATZIGEORGES. — *L'action des injections intra musculaires de pepsine sur l'hypercholestérinémie* (Le Progrès Médical, n° 42, 15 Octobre 1932).
- J.-M. DEFAY. — *Contributions à l'étude clinique de la cholestérinémie* (Thèse de Bordeaux 1912).
- DÉROME. — *Thèse de Paris* 1896.
- DESGEORGES. — *Auto infection intestinale chronique, hypercholestérinémie et lithiase biliaire* (Le monde médical, Juillet 1926).
- DESGEORGES. — *Hypercholestérinémie et lithiase biliaire d'origine intestinale*.
- DORÉE CHARLES. — *Contributions to the chemistry of cholestérol and coprostérol* (Journal of the chimical Society of London 1909 95, p. 638-656).
- DUCCING, ROUZAUD ET SOULA. — *Chlestérinémie et diabète* (C. R. Soc. de Biologie 19 mai 1923, page 1263).
- EFFRONT. — *Sur l'absorption de la pepsine par les papiers à filtrer* (Soc. de Biol. 1922, p. 1058, vol. II).
- EFFRONT. — *Sur la teneur en azote de la pepsine* (Soc. de biologie 1922, page 1059).
- EGE. — *Une modification de la méthode de Fuld pour la détermination de la pepsine* (Soc. de biologie 1922, p. 1217, vol. II).
- EGE. — *Pepsine destruktio* (Zeit. Physiol. Chem. 1925, page 159).
- F. FERNANDEZ. — *Les iniecciones de pepsina en el tratamiento de la*

- ulcera gastroduodenal* (Progresos de la elin. 40 : 129-140 March. 1932).
- FEUGER BY FREDERIC ET ROBERT H. ANDREW. — *Isoelectric precipitation of pepsin* (J. biol. chem. 1927, p. 371).
- FLANDIN CHARLES. — *Pathogénie de la lithiase biliaire* (Thèse de Paris 1911-1912).
- *L'action de l'insuline sur l'azotémie et sur la cholestérinémie* (Bull. médical, Sept. 1925).
- FLINT. — *Experimental researches into a new excretory function of the liver, consisting in the removal of cholesterol from the blood and its discharges from the body in the form of stercorin.* (American journal of the médical Sciences Oct. 1962).
- FORBES. — *Purification of pepsin* (J. biol. chem. Fev. 1927 page 559).
- FROUIN ALBERT. — *Sur l'origine et le lieu de résorption de la pepsine urinaire* (C. R. Soc. de Biologie, 6 Février 1904).
- GALVAN. — *La pepsinothérapie par voie parentérale dans les ulcères gastro-duodénaux* (Medicina libera n° 749, 19 Mars 1932).
- GARDNER J. A. — *The origin, and destiny of cholesterol in animal organisme* (Proceedings of the royal Society B).
- K GLAESSNER. — *Le traitement de l'ulcus de l'estomac et du duodénum par les injections hypodermiques de pepsine* (Lancet I : 77-79, Janvier 9, 1932).
- *Pepsinothérapie des Magen-Duodenal ges chwürs* (Wien-klin-Woch. 44 : 1393-1396, nov. 6, 1931).
- *Pepsinothérapie des Magen und Duodenal ges chwürs* (Arch. f. Verdauungskr. 49 : 55-67, Fév. 1931).
- GORLEWSKI. — *Les indications pepsiques et l'imprégnation du pneumo-gastrique* (J. Méd. Franc. Fév. 1927).
- GRIGAUT A. — *Cycle de la cholestérine* (Thèse à Paris).

- *Procédé colorométrique de dosage de la cholestérine dans l'organisme* (S. de biologie, 7 mai 1910, page 791).
- GRIGAUT A. ET GUY LAROCHE. — *Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint* (Soc. de Biol.).
- GRIGAUT A. ET TROISIERS JEAN. — *L'hypercholestérinémie d'origine surrénale* (XIII^e Congrès français de médecine, Paris, Oct. 1912).
- GRUCA ET JANKOWSKA. — *Pepsin and antipepsin* (Zeits. f. exp. méd. 1926, p. 692).
- HEUBNER ET HUNDRIESER. — *Sur la préparation de la pepsine* (Klinische Woch. 24 Déc. 1932).
- KIKAWA. — *Ueber die absorption des pepsin* (J. Bioch. 1926, P. 275).
- *Pepsin absorption* (J. Biochem. Avril 1927, p. 389).
- KRAUS. — *Chemismus der Inaktivierung des pepsins* (Bioch. Zeit. 1926, p. 307).
- LABBÉ ET HEITZ. — *La cholestérinémie des diabétiques* (Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 14 nov. 1924).
- LABBÉ ET TAMALET. — *Action de l'insuline sur l'hypercholestérinémie diabétique* (Bull. et mémoires Soc. méd. des hôpitaux, 14 nov. 1924, p. 1554).
- LABBÉ HENRI ET M^{lle} GOLGOFKY. — *Substances saponifiables et insaponifiables des urines* (Soc. de Biol. 20 Juillet 1922).
- LAMBIN ET J. STEENHAUDT. — *Influence de l'excitation du système R. E. sur l'hypercholestérinémie alimentaire* (C. R. des séances de la Soc. de biologie, T. CXI, n^o 40 1932, page 1088).
- G. LAROCHE. — *Les variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens*. (La Presse Médicale, n^o 17, 1929).
- GUY LAROCHE. — *Le traitement de l'hypercholestérinémie*. (Journal des praticiens, 8 Fév. 1930, N^o 6, p. 81).

- LAUDAT. — *Etude analytique des lipoides et des matières grasses du sérum sanguin*. (Thèse de pharmacie, Paris 1931).
- M. LEVY et E. LEVY. — *Le traitement de l'hypercholestérolémie par la thyroxine*. (Presse Médicale N° 13, 13 Février 1932).
- LIESCHUTZ. — *Studien über den Ursprung und die Bildung des Cholesterins*. (Teils f. physiol. chemie, 1908, 55).
- *I Mitteilung über die oxydation des cholesterins (oxycholestérolémie, chollausaure)*.
- (*Ibid.* 1906, 50, p. 436-440).
- LOEPER et Ch. ESMONET. — (C. R. Soc. de biologie, 7 et 28 Février, 20 Mars, 10 Avril 1908).
- LOEPER. — *Secrétion interne de l'estomac*. (Semaine Médicale, mai 1911).
- LOEPER et SCHULMANN. — *Le syndrome de l'ulcère de la petite courbure*. (Soc. méd. des hôpitaux, 30 Mai 1918).
- LOEPER, FORESTIER et TONNET. — *La diffusion dans le pneumogastrique des poisons introduits dans l'estomac*. (C. R. Soc. de biologie, 19 Février 1921, p. 316).
- LOEPER, FORESTIER et TONNET. — *Présence de la pepsine dans le tronc du pneumogastrique gauche en digestion*. (C. R. Soc. de biologie, 6 Mars 1921, p. 455).
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — *Variations chimiques du nerf vague au cours de la digestion*. (C. R. Soc. de biologie, 7 Mai 1921, p. 819).
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — *Présence de ferment peptique dans le L. C. R.* (C. R. Soc. de biologie, 28 Mai 1921).
- LOEPER, DEBRAY et TONNET. — *Présence des substances toxiques et de pepsine dans le bulbe*. (C. R. Soc. Biol., 16 juillet 1921).
- LOEPER et DEBRAY. — *L'accroissement de l'activité peptique du sé-*

- rum dans l'imperméabilité rénale. (Soc. de Biologie 1922, p. 419).
- M. LOEPER et A. MOUGEOT. — *Sur l'action cardio vasculaire de la pepsine.* (Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, Tome 46, 3^e série, 1922, p. 721 à 725).
- M. LOEPER et J. BAUMANN. — *Id.*, Tome 46, 3^e série, année 1922, page 726 à 729.
- LOEPER et DEBRAY. — *L'imprégnation du pneumogastrique par les produits de la digestion gastrique.* (Journal méd. français, Février 1927).
- LOEPER. — *L'utilisation des injections de pepsine.* (C. R. Académie de médecine, Avril 1928).
- M. LOEPER, M. DEBRAY, L. MICHAUX et Mlle SAINTON. — *Le traitement de l'ulcus par injections hypodermiques de pepsine.* (Presse médicale 38: 1465-1467, Oct. 29, 1930).
- M. LOEPER et F. P. MERKLEN. — *L'action thérap. des extr. désalb. de muqueuse gastr.* (Progrès médical, 8 Déc. 1932).
- C. LYONS. — *Emotional hypercholestérolémie.* (Ann. J. physiol. 98; 156, 162 Aug. 1931).
- R. L. MASCIOTTRA et R. MARTINEZ de Hoz. — *L'hypercholestérolémie hormonale.* (La Presse médicale, n° 15, 22 février 1933).
- P. MAURIAC. — *Action de l'insuline sur l'hypercholestérolémie des lapins néphrétiques.* (C. R. Soc. de biologie 108: 54-56, Oct. 12, 1931).
- NISKIOUBINA (Mlle N. V.). — *Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse.* (Thèse de Nancy 1909).
- NITZESCU, C. POPESCU INOIESI et I. CADARIN. — *Cholestérolémie et cholestérololyse dans le diabète expérimental.*
- I. NITZESCU, C. POPESCU et I. CADANI. — *Insuline et cholestérolémie.*

- La cholestérinémie dans le diabète expérimental.* (Soc. Biol., 31 janvier et 10 Février 1924, p. 538).
- J. M. NOSTHOVEN VAN GOOR et G. A. SCHALY. — *Besondere Erscheinungen bei Hypophysengeschwüristen* a) *xanthoma diabète generalisatum*, b) *Hornhautödem mit Hypercholesterinämie und Diabetes.* (Wien Arch. f. inn. méd. 22: 101-126 Déc. 1, 1931).
- NATHROP. — *The ionic nature of pepsine.* (J. gen. physiol., 1925, p. 603).
- ODA. — *Über die synthetische Wirkungs des Pepsins.* (J. Biochem. 1926, p. 871).
- FANZEL. — *Esesentielle hypercholestérinämie mit xanthomatose du Haut und familiärer cholelithisis.* (Munchener mediz. Woche-ne LXXIII 1926 n° 50, 10 Déc., p. 2119).
- C. I. PACHON et Mme T. CAHANE. — *Hypercholestérinémie sérique des animaux recevant en injection l'urine des femmes gravides.* (C. R. Soc. de biol. 103: 453-454, Fév. 14, 1930).
- PARHON et PARHON. — *L'hypercholestérinémie de la vieillesse.* (Soc. de biol. 1923, p. 231, Tome 98).
- PARHON et DEREVICI. — C. R. Soc. de Biologie, t. CIV 1930, page 437 et 441.
- R. PECCO. — *Sobre la hipercolesterinemia de los coleditiasicos.* (Rev. de cir. 10: 132, 138, janvier 1931).
- M. PIGNALOSA. — *La cura dell'ulcera gastrica et duodenale con pepsina neutro per iniezioni.* (Ressegna di terap. et pat. clin. 4: 46-49 janvier 1932).
- U. POLERA et G. RAMERI. — *La cura médica delle ulceri gastio duodenali con les iniezioni de pepsina.* (Riv. di clin. méd. 32: 607-620 July 31 1931).

- PUECH, VIDAL et RIMBAUD. — *Le traitement de l'ulcère gastrique par les injections de pepsine, présentation des radiographies.* (Soc. des Sciences médicales et biologiques de Montpellier et du Languedoc méditerranéen, Février 1931).
- M. RACHMILEWITZ. — *Hypercholesterinämie associated with hépatospleno mégalie and nephrosio.* (The Journal of The american Medical association N° 8 Aug. 1929, p. 604).
- J. M. REMESOW et N. FAVASTSYERNA. — *Experimentale chemische Studien uber den Lipoïdstoffwechsel uber die Hypercholesterinämie bei omnivoren und Herbivoren. Hervorgerufen durch parenterale Belastung mit Kolloiderm Belastung und Lecithin* (Ztschr f. d. ges. exper. méd. 76; 419-462, 1931).
- RAFFO. — *La hypercholesterinemia en los estados precancerosos.* (Revista de Medicina n° 14, Sept. 1927).
- ROGER et BINET. — *Le métabolisme des graisses: lipopéxié et lipodié-* l'Acad. de Médecine, 4 Oct. 1921, p. 129).
- ROGER et BINET. — *Le métabolisme des graisses: lepopexie et lipodié-* rèse pulmonaire. (Presse Médicale, 1^{er} avril 1922, n° 26).
- ROGER et BINET. — *Nouvelles recherches sur la lipopexie et la lipodié-* rèse pulmonaire. (C. R. Soc. de biologie, t. LXXXVI, p. 242).
- W. ROHRSCHEIDER. — *Beitrag zurkenntniss der experimentallen Hypercholesterinämie des Konnichens.* (Virchow's Arch. CCLVI 1925, p. 139).
- ROOS. — *Studien uber Pepsin Wirkung.* (Zeutraibl. f. chir. 1926, p. 2136).
- ROOS. — *Pepsin new method. for determination.* (Deutsch. méd. Woch 30 Sept. 1927).
- ROSTOCK. — *Stabilité of pepsine solutions.* (Fremtentforsch 1926, p. 84).

- SEZARY A. — *Traitement du xanthélasma*. (Presse médicale 24 janvier 1934, n° 7, p. 139).
- H. W. SIEMENS. — *Xanthoma and hypercholesterinémie*. (Nederl. tijdschr. V. Geneesk 2; 5355, 5358 nov. 16, 1929).
- SPEHLETRAHRER. — *Méthode pour le dosage de la pepsine*. (Soc. de Biol. 1926, T. XCV, p. 870).
- STENDEN et ELLINGHANS. — *Pepsin mode of action*. (Zets physiol. chem. 1927, p. 84).
- G. STIRPE. — *Sulle variazione del tasso cholesterinico del siero di sangue nell'uomo, nel regime alimentare ipercholesterinizzante in condizioni normali et patologiche studio clinico sperimentale*. (Policlin. sez. prat., nov. 10, 1930).
- TEHOLLATE. — *Hypercholestérimie Blutdruckund gefassveranderungen in Fieberversuch* (Bect. Z. path. anat. W. Z. Allg. Path. 1927, p. 61).
- FSUCHICHOWSKI. — *Über die Einwirkung der metalle of of pepsin*. (Broch. Tect. 1923, p. 149).
- F. WARNECKE. — *Untersuchungen des cholesterino spiegels des Blutes und des Blutserums bei der Lungen tuberkulose nach dem Verfahren von Alcelund Autenrieth Funk* (Zschr. f. tuberk 56 : 137-141, 1930).
- WEIL ET GUILLAUMIN. — *Hyperglycémie, Hypercholestérimie* (Annales de méd. 1926, p. 415).
- WIDAL, WEIL ET LAUDAT. — *La lipémie des brightiques* (Semaine médicale, 6 novembre 1912).
- *Etude comparative du taux de la cholestérimie libre et ses éthers dans le sérum sanguin* (Soc. de Biol. 26 Avril 1913, page 882).
- ZUVINA. — *Ulcère de l'estomac et pepsinothérapie* (Semana. méd. n° 41, 8 oct. 1931).

